

THÈSE

**En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE**
Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

**Présentée et soutenue par
Jérémy COULAUD**

Le 10 juillet 2020

**Sécurisation des traitements radiothérapeutiques du cancer :
validation physique des plans théoriques de radiothérapie par
des fantômes dosimétriques anthropomorphes**

Ecole doctorale : **GEET - Génie Electrique Electronique et Télécommunications :
du système au nanosystème**

Spécialité : **Radiophysique et Imagerie Médicales**

Unité de recherche :
Institut universitaire du cancer de Toulouse

Thèse dirigée par
Olivier CASELLES et MARINA FIALLO

Jury

M. Alberto MARRA, Rapporteur
Mme Régine GSCHWIND, Rapporteuse
M. David BROGGIO, Examineur
M. Olivier CASELLES, Directeur de thèse
Mme Maria Lorenzina FIALLO, Co-directrice de thèse

Remerciements

Je tiens à remercier :

- ⤴ Monsieur Olivier CASELLES, le directeur du laboratoire du SIMAD et directeur de thèse, pour la confiance qu'il m'a accordé et pour m'avoir accueilli dans son laboratoire.
- ⤴ Madame Marina FIALLO, la co-directrice de thèse pour ses conseils scientifiques précieux, sa disponibilité, son écoute, la confiance qu'elle m'a accordé, et pour le temps qu'elle m'a consacré pendant tout le long de cette thèse.
- ⤴ Madame Régine GSCHWIND et Monsieur Alberto MARRA pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer mon travail en tant que rapporteur.
- ⤴ Monsieur David BROGGIO pour avoir accepté d'être membre de jury en tant qu'examinateur.
- ⤴ Le Conseil Régional Occitanie et l'entreprise MCP d'avoir co-financement cette thèse et à Monsieur Patrick SHARROCK de l'entreprise MCP pour avoir fourni l'ensemble des fournitures pour la réalisation des manipulations.
- ⤴ Madame Véronique BRUMAS-RETAILLEAU pour ses conseils, sa disponibilité, son écoute, et pour le temps qu'elle a pris pour m'aider à résoudre les problèmes que j'ai rencontré lors des essais de diffusion et le temps qu'elle a consacré à la relecture de ce manuscrit.
- ⤴ Monsieur Eric GONNEAU pour les heures passées à la compréhension de nos manipulations pour réaliser les modèles de diffusion.
- ⤴ Madame Laure PARENT et Madame Soléa KEN pour leur temps et leur disponibilité sans lesquels un grand nombre de ces essais n'aurait pas pu être réalisés. A Monsieur Yassir Ben-Ahmed, notre stagiaire pour le temps qu'il a passé à travailler sur l'Intrabeam.
- ⤴ Une pensée particulière pour Christel STIEN pour sa contribution importante à ce travail.

Merci également à :

- ⤴ Monsieur Sergio BUETTO, neurochirurgien à l'hôpital Pierre Paul Riquet pour avoir sauvé mon fils Enzo sans qui je ne présenterais sûrement pas ce travail ainsi qu'à l'ensemble des personnes qui participent aux soins de mon fils.
- ⤴ Tous les membres de l'équipe de neuropédiatrie de l'hôpital Pierre Paul Riquet et les membres de l'hospitalisation complète et de l'HJTF1 du centre Paul Dottin pour leur bienveillance et leur soutien. La quasi-totalité de cette thèse a été rédigée dans ces services.
- ⤴ Madame Monique LEMORT et à l'école doctorale GEET pour leur compréhension et leur soutien pendant les trois années de soins de mon fils.
- ⤴ Ma compagne Zoé, mes enfants Enzo et Milo ainsi que mes parents pour leur patience et leur soutien pendant l'ensemble de ces cinq années.

Abréviations et symboles

EANM : European Association of Nuclear Medicine

AAPM : Association Américaine des Physiciens en Médecine

AIEA : Agence Internationale de l'Energie Atomique

LNHB : Laboratoire National Henri Becquerel

NIST : National Institute of Standards and Technology

ICRU : International Commission on Radiation Units and Measurements

LNE : Laboratoire National de métrologie et d'Essais

SIMAD : Simulations, Instrumentations et Matériaux pour les Applications Dosimétriques

MCP : Medical Calcium Phosphates

3D-CRT : 3 Dimensional Conformal Radiation Therapy (RadioThérapie Conformationnelle en 3 Dimensions)

RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

IMRT : Intensity Modulated Radiation Therapy

IMAT : Intensity Modulated Arc Therapy (Arc Thérapie avec Modulation d'Intensité)

TARGIT : TARGETed Intra-operative radiation Therapy

UM : Unité Moniteur

RANDO : Radiation ANalog DOSimetry system (système analogue de dosimétrie des rayonnements)

BOMAB : BOttle MAnnikin ABSorber

PB : Pensil Beam

MC : Monte-Carlo

TPS : Système de Planification des Traitements

EBT : External Beams Therapie (films gafchromiques)

OSL : Luminescence Stimulée Optiquement

BANANA : Bis Acrylamide Nitrous oxide ANd Agarose

BANG : Bis Acrylamide Nitrogen and Gelatin

MAGAS : Methacrylic Acid Gelatin gel with AScorbic acid

MAGAT : Methacrylic Acid Gelatin And Tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride

MAGIC : Methacrylic and Ascorbic Acid in Gelatin Initiated by Copper

PAG : Poly Acrylamide Gel

PAGAT : PolyAcrylamide and Gelatin And Tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride

PAGAS : PolyAcrylamide and Gelatin and AScorbic acid

VIPAR : N-VInylPyrrolidone-ARgon

DEMBIG : 2-(Dimethylamino) Ethyl acrylate N'N'-Methylene-BIsacrylamide Gelatin gel

PVA : Alcool PolyVinylique

FXG : Fricke Xylenol-orange Gel

TBG : Turnbull Blue Gel

LEDBone : Light EasyDosit Bone

HEDBone : Heavy EasyDosit Bone

EDLung : EasyDosit Lung

EDBreast : EasyDosit Breast

EDSoft : EasyDosit Soft

¹³¹I : Iode 131

³²P : Phosphore 32

⁹⁰Y : Yttrium 90

⁶⁰Co : Cobalt 60

FeCl₂ : dichlorure de fer(II)

Fe³⁺ : ions ferriques

Fe²⁺ : ions ferreux

HCl : Acide chlorhydrique

H₂SO₄ : acide sulfurique

NaCl : Chlorure de sodium

XO : Xylenol-Orange

BBP : Bleu de BromoPhénol

VBC : Vert de **B**romo**C**résol

Bis : N,N'- methylene-**Bis**-acrylamide

THPC : **T**étrakis(**H**ydroxyméthyl)**P**hosponium **C**hloride

THPS : bis[**T**étrakis(**H**ydroxyméthyl)**P**hosponium]**S**ulphate

DMAEMA : 2-(**D**i**M**ethyl**A**mino) Ethyl **M**eth**A**crylate

SDS : Sodium **D**odécyl**S**ulfate

PEHD : Poly**E**thylène **H**aute **D**ensité

PS : Poly**S**tyrène

PP : Poly**P**ropylène

PMMA : Poly**M**ethyl**M**eth**A**crylate

PVC : Poly**V**inyl **C**hloride (Polychlorure de vinyle)

RMN : Résonance **M**agnétique **N**ucléaire

$\vec{\mu}$: Moment magnétique élémentaire

\vec{J} : Moment cinétique

\vec{B}_0 : Champ magnétique principal

B_0 : Intensité du champ magnétique principal

\vec{M} : Moment macroscopique

\vec{M}_z : Composante longitudinale du moment macroscopique \vec{M}

\vec{M}_{xy} : Composante transversale du moment macroscopique \vec{M}

G_x : gradient magnétique de sélection de coupe

G_y : gradient de phase

ν_0 : Fréquence de Larmor

γ : Rapport gyromagnétique

θ : Angle de basculement de l'impulsion

T_1 : Temps de relaxation longitudinal

T_2 : Temps de relaxation transversale

T_2^* : Temps de relaxation transversale apparent

R_1 : Vitesse de relaxation longitudinale

R_2 : Vitesse de relaxation transversale

R_{20} : Vitesse de relaxation transversale avant irradiation

R_2^* : Vitesse de relaxation transversale apparent

T_I : Temps d'inversion

T_E : Temps d'échos

T_R : Temps de répétition

K : Coefficient d'amplification

FID : Free Induction Decay

IR : Séquence Inversion-récupération

STIR : Séquence Inversion-récupération à T_I court

FLAIR : Séquence « Fluid Attenuated Inversion Recovery »

FLASH : Séquence Echo de gradient avec destruction de l'aimantation transversale

MSE : Séquence Spin multi-échos

CT-Scanner : Computerized Tomography Scanner

OCT : Optical Coherence Tomography (Tomographie en cohérence optique)

C_{CT} : Nombre d'Hounsfield

NEX : Nombre d'acquisition

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

FOV : Field Of View (champ de vision)

SNR : Signal-to-Noise Ratio (Rapport signal sur bruit)

DICOM : Digital Imaging and Communications in Medicine (Format d'image en médecine)

ROI : Region Of Interest (Région d'intérêt)

SD : Standard Déviation

α : constante de structure fine

β : vitesse normalisée de l'électron

r_e : rayon de l'électron

e^- : Electron

e^+ : Positon

$e_{(aq)}^-$: Electron solvaté

ε : Coefficient d'absorption molaire

λ : longueur d'onde

E_γ : Energie du photon incident

$d\Phi(E)$: Fluence des particules incidentes

E_{ab} : Energie totale déposée

X_0 : Quantité de matière traversée lors de l'interaction avec les particules

$\sigma^{(s)}$: Section efficace de diffusion

$\sigma^{(a)}$: Section efficace d'absorption

ρ : Masse volumique du matériau

η : Viscosité du milieu

τ_C : Temps de corrélation

τ_R : Temps de corrélation rotationnelle de l'eau liée

τ_M : Temps moyen de résidence des molécules d'eau dans la première sphère de coordination

C : Capacité calorifique spécifique

D : Dose

K_B : Constante de Boltzmann

N_A : Nombre d'Avogadro

Z : Numéro atomique

A : Nombre de masse

Z_{eff} : Numéro atomique effectif d'un milieu

F : Force réciproque

L_0 : Hauteur de l'échantillon

E : Module de Young

OH^- : Anion hydroxyle

H_2O : Molécule d'eau

$H_2O^{\bullet+}$: Molécule d'eau ionisée

H_2O^* : Molécule d'eau excitée

H^+ : Ion hydrogène

H^\bullet : Radical hydrogène

H_3O^+ : Ion hydronium

H_2 : Molécule de dihydrogène

HO^\bullet : Radical hydroxyde

HO_2^\bullet : Radical hydroperoxyl

H_2O_2 : Molécule de peroxyde d'hydrogène

$R^\bullet, RO_2^\bullet, RO^\bullet$: Radicaux primaires

R_2 : Radicaux recombines

M : Monomère

RM^\bullet : Chaîne radicalaire primaire

$RM_n^\bullet, RMM^\bullet$: Chaînes radicalaires en croissance

$RM_{n+1}^\bullet, RM_m^\bullet$: Chaînes radicalaires en croissance

M_{n+m}, M_n, M_m : Polymères terminés

RO_2^- : Ions carboxylate

$ROOH$: Peroxyde d'alkyle

S/ρ : Pouvoir d'arrêt massique total

S_{col}/ρ : Pouvoir d'arrêt massique par collision

S_{rad}/ρ : Pouvoir d'arrêt massique par radiation

T/ρ : Pouvoir de diffusion massique

τ/ρ : Coefficient d'atténuation massique par effet photoélectrique

σ/ρ : Coefficient d'atténuation massique par effet Compton

π/ρ : Coefficient d'atténuation massique par production de paires

μ/ρ : Coefficient d'atténuation massique totale

μ_{en}/ρ : Coefficient d'absorption massique en énergie

K : Kerma

Ψ : Fluence énergétique lié au kerma

Φ : Fluence particulaire neutronique

k_p : Facteur kerma

RX : Rayons X

2D : 2 Dimensions

3D : 3 Dimensions

p : Probabilité critique (Test de Mann-Whitney)

D : Coefficient de diffusion

α_i : Sensibilité relaxométrique

$D/\Delta D$: Résolution dosimétrique

σ_i : Sensibilité dosimétrique

$G(Fe^{3+})$: Rendement radiochromique

HLV : Couche de de demi-atténuation

γ : Indice gamma

ΔD_{max} : Critère de tolérance pour la dose

DTA : Critère de tolérance pour la distance

Table des matières

Introduction générale

Chapitre I : Dosimétrie en radiothérapie : aspects généraux

1. INTERACTIONS DES RAYONS IONISANTS AVEC LA MATIERE.....	5
1.1. LES RAYONNEMENTS DIRECTEMENT IONISANTS	5
1.1.1. <i>Le pouvoir d'arrêt massique total.....</i>	<i>5</i>
1.1.2. <i>Le pouvoir de diffusion.....</i>	<i>7</i>
1.2. LES RAYONNEMENTS INDIRECTEMENT IONISANTS	8
1.2.1. <i>Les photons.....</i>	<i>8</i>
1.2.2. <i>Les neutrons.....</i>	<i>14</i>
1.2.3. <i>La quantité d'énergie déposée.....</i>	<i>15</i>
2. DOSIMETRIE.....	15
2.1. DOSIMETRES ABSOLUS	16
2.1.1. <i>Les calorimètres.....</i>	<i>16</i>
2.1.2. <i>La chambre d'ionisation.....</i>	<i>17</i>
2.1.3. <i>Les dosimètres chimiques.....</i>	<i>17</i>
2.2. DOSIMETRES RELATIFS.....	18
2.2.1. <i>Les diodes à semi-conducteurs.....</i>	<i>18</i>
2.2.2. <i>Les films.....</i>	<i>19</i>
2.2.3. <i>Les scintillateurs.....</i>	<i>21</i>
2.2.4. <i>Les détecteurs photoluminescents.....</i>	<i>22</i>
3. LES TECHNIQUES DE RADIOTHERAPIE	25
3.1. LA RADIOTHERAPIE EXTERNE.....	25
3.1.1. <i>La radiothérapie conventionnelle</i>	<i>25</i>
3.1.2. <i>La radiothérapie conformationnelle</i>	<i>26</i>
3.1.3. <i>La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.....</i>	<i>27</i>
3.1.4. <i>La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité par faisceaux mobiles en rotation (arcthérapie).....</i>	<i>29</i>
3.1.5. <i>Cyberknife</i>	<i>31</i>
3.2. LA RADIOTHERAPIE PER-OPERATOIRE	33
3.2.1. <i>Irradiation per-opératoire par électrons (Electron-thérapie).....</i>	<i>33</i>
3.2.2. <i>Irradiation Per-opératoire par photons (Photon-Thérapie)</i>	<i>35</i>
CONCLUSION.....	37

BIBLIOGRAPHIE.....	38
---------------------------	-----------

Chapitre II : Principe de la dosimétrie par IRM

1. LA RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE (RMN).....	41
1.1. PRINCIPE	41
1.2. SIGNAL DE RESONANCE	44
2. IMAGERIE DE RESONANCE NUCLEAIRE (IRM).....	45
2.1. FORMATION DE L'IMAGE DE RESONANCE	45
2.2. LES SEQUENCES D'ACQUISITION	46
2.2.1. Généralités.....	46
2.2.2. Séquences d'impulsions en T_1	47
2.2.3. Séquences d'impulsions en T_2	50
2.2.4. Mesure et calcul des taux de relaxation	52
3. LES GELS DOSIMETRIQUES	55
3.1. LES GELS FERREUX.....	55
3.2. LES GELS POLYMERES	58
3.3. RELAXATION ET RELAXIVITE DES ESPECES PARAMAGNETIQUES	61
3.3.1. Relaxation des protons de l'eau.....	61
3.3.2. Relaxation des protons de l'eau en présence de substances paramagnétiques	62
4. PROPRIETES DES GELS DOSIMETRIQUES	64
4.1. NOTION DE SENSIBILITE DOSIMETRIQUE	64
4.2. PHENOMENE DE DIFFUSION.....	66
4.2.1 Diffusion dans un milieu infini	67
4.2.2 Détermination expérimentale du coefficient de diffusion	69
CONCLUSION	70
BIBLIOGRAPHIE	71

Chapitre III : Mise au point d'un nouveau type de gel ferreux (EasyDosit)

1. ETAT DE L'ART	76
2. MESURE SPECTROSCOPIQUE DE LA DIFFUSION	77
2.1. CONSTAT.....	77
2.2. MISE EN PLACE DE LA METHODE SPECTROSCOPIQUE	79
2.3. MESURE SUR DES COLORANTS	81

2.3.1.	<i>Choix des colorants</i>	81
2.3.2.	<i>Protocole expérimental</i>	81
2.3.3.	<i>Effet de la gélatine</i>	82
2.3.4.	<i>Effet de différents sucres</i>	83
2.4.	MESURE DIRECTE DES IONS FERRIQUES	86
2.4.1.	<i>Protocole expérimental</i>	86
2.4.2.	<i>Effet de la gélatine</i>	87
2.4.3.	<i>Effet du saccharose</i>	89
3.	INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EN GELATINE ET DE LA PRESENCE DE SACCHAROSE SUR LA SENSIBILITE DU GEL	90
3.1.	MATERIELS ET METHODES	91
3.1.1.	<i>Préparation des gels</i>	91
3.1.2.	<i>Protocole d'irradiation</i>	91
3.1.3.	<i>Protocole d'acquisition IRM</i>	91
3.2.	RESULTATS	92
4.	INFLUENCE DE LA COMPOSITION DU GEL SUR LA VISCOSITE	93
4.1.	MATERIELS ET METHODES	93
4.2.	EFFET DE LA GELATINE	94
4.3.	EFFET DU SACCHAROSE	95
5.	INFLUENCE DE LA COMPOSITION DU GEL SUR LES PROPRIETES MECANIQUES	96
5.1.	MATERIELS ET METHODE	96
5.2.	EFFET DE LA GELATINE	97
5.3.	EFFET DU SACCHAROSE	98
5.4.	EFFET DU PH	99
6.	OXYMETRIE	101
6.1.	MATERIELS ET METHODES	101
6.1.1.	<i>Préparation des gels</i>	101
6.1.2.	<i>Mesure du dioxygène dissous</i>	101
6.1.3.	<i>Protocole d'irradiation</i>	102
6.1.4.	<i>Protocole d'acquisition IRM</i>	102
6.2.	INFLUENCE DE LA METHODE DE PREPARATION DU GEL SUR LA QUANTITE D'OXYGENE DISSOUS	102
6.3.	INFLUENCE DE L'OXYGENE DISSOUS SUR LA LINEARITE DE LA RELATION EFFET/DOSE	104
7.	INFLUENCE DE LA CINETIQUE DE REFROIDISSEMENT	105
7.1.	INFLUENCE DE LA CINETIQUE DE REFROIDISSEMENT	105
7.2.	INFLUENCE DU VOLUME DU GEL	107
8.	CHOIX DE LA FORMULE DU GEL	109
8.1.	PROTOCOLE MIS EN PLACE PAR MCP	110
8.2.	ADAPTATION DE LA FORMULE ET OPTIMISATION DE LA PREPARATION DES BLOCS D'EASYDOSIT	110

8.2.1.	<i>Adaptation des formules.....</i>	110
8.2.2.	<i>Optimisation de la préparation des blocs</i>	111
CONCLUSION.....		112
BIBLIOGRAPHIE.....		113
 Chapitre IV : Caractérisation du nouveau gel ferreux (EasyDosit)		
1. REALISATION DU CAHIER DES CHARGES		117
2. FORMULATION DE GELS EQUIVALENT-TISSUS.....		119
2.1.	PREPARATION D'UN FANTOME DE THORAX.....	119
2.1.1.	<i>Gel équivalent-tissus mous (EasyDosit Soft, EDSOFT).....</i>	119
2.1.2.	<i>Matériau équivalent-os (Light EasyDosit Bone et Heavy EasyDosit Bone)</i>	119
2.1.3.	<i>Matériau équivalent-poumon (EasyDosit Lung, EDLung)</i>	120
2.1.4.	<i>Gel équivalent-sein (EasyDosit Breast, EDBreast).....</i>	121
3. EQUIVALENCE TISSULAIRE DES DIFFERENTS MATERIAUX.....		122
3.1.	MASSE VOLUMIQUE DES MATERIAUX.....	122
3.2.	COMPOSITION ELEMENTAIRE.....	123
3.3.	EQUIVALENCE TISSULAIRE.....	126
3.3.1.	<i>Equivalence photonique et électronique.....</i>	126
3.3.2.	<i>Equivalence en termes de neutron.....</i>	130
3.4.	PROPRIETES MECANIQUES	132
4. PROPRIETES RADIOLOGIQUES.....		133
4.1.	RELATION EFFET-DOSE	133
4.1.1.	<i>Préparation des gels</i>	133
4.1.2.	<i>Protocole d'irradiation</i>	134
4.1.3.	<i>Protocole d'acquisition IRM</i>	134
4.1.4.	<i>Résultats</i>	135
4.2.	REPRODUCTIBILITE	136
4.3.	HOMOGENEITE	138
4.4.	DEPENDANCE EN ENERGIE	141
4.4.1.	<i>Irradiations.....</i>	141
4.4.2.	<i>Résultats</i>	142
5. MESURE DE DIFFUSION		143
5.1.	PREPARATION DE GELS	144
5.2.	MESURES IRM	144
5.2.1.	<i>Irradiation</i>	144
5.2.2.	<i>Lectures IRM</i>	145
5.2.3.	<i>Mesure du coefficient de diffusion.....</i>	146
5.3.	METHODE SPECTROSCOPIQUE	148

5.3.1.	<i>Protocole expérimental</i>	148
5.3.2.	<i>Mesure du coefficient de diffusion</i>	149
CONCLUSION		154
BIBLIOGRAPHIE		155

Chapitre V : Application pour la radiothérapie intra-opérative : Intrabeam

1.	ETAT DES LIEUX	159
2.	DEMARCHE	160
2.1.	CHOIX DU GEL.....	160
2.1.1.	<i>Equivalence des tissus mous à faible énergie</i>	161
2.1.2.	<i>Préparation du gel</i>	162
2.2.	POSITIONNEMENT DES POTS PENDANT L'IRRADIATION AVEC L'INTRABEAM	162
2.3.	POSITIONNEMENT DES POTS PENDANT L'IRM	163
3.	COMPARAISON INTRABEAM/ SATURNE 43 (6MV)	164
3.1.	PROTOCOLES D'IRRADIATION.....	164
3.1.1.	<i>Irradiation à basse énergie</i>	164
3.1.2.	<i>Irradiation à haute énergie</i>	164
3.2.	MESURE IRM.....	164
3.3.	RESULTATS	165
4.	CARTE ISODOSE ET RENDEMENT EN PROFONDEUR	167
5.	MESURES AVEC DE L'HUILE	169
CONCLUSION		171
BIBLIOGRAPHIE		172

Chapitre VI : Réalisation d'un fantôme anthropomorphique

1.	LES FANTOMES UTILISES EN CLINIQUE	176
1.1.	LES FANTOMES HOMOGENES.....	176
1.1.1.	<i>Cuve à eau</i>	176
1.1.2.	<i>Fantômes solides</i>	177
1.2.	FANTOME ANTHROPOMORPHIQUE	178
2.	REALISATION D'UN FANTOME ANTHROPOMORPHIQUE HOMOGENE	179
2.1.	REALISATION DU PLAN DE TRAITEMENT	180
2.2.	PREPARATION DU FANTOME.....	180
2.3.	PROTOCOLES D'IRRADIATION.....	181

2.3.1.	<i>Irradiation des tubes à essai</i>	181
2.3.2.	<i>Irradiation du fantôme.....</i>	182
2.4.	PROTOCOLE D'ACQUISITION IRM	182
2.5.	COURBE D'ETALONNAGE	183
2.6.	COMPARAISON DE LA DOSE MESUREE AVEC LA DOSE CALCULEE OBTENUE DU TPS.....	184
2.6.1.	<i>Plan transversal</i>	185
2.6.2.	<i>Plan coronal</i>	187
2.6.3.	<i>Plan sagittal</i>	188
3.	REALISATION D'UN FANTOME ANTHROPOMORPHIQUE HETEROGENE.....	189
3.1.	REALISATION DU PLAN DE TRAITEMENT	190
3.2.	FABRICATION DES DIFFERENTS ELEMENTS DU FANTOME	191
3.2.1.	<i>Fabrication de la colonne vertébrale (Light EasyDosit Bone, LEDBone).....</i>	191
3.2.2.	<i>Fabrication des deux poumons (EasyDosit Lung, EDLung).....</i>	191
3.2.3.	<i>Gel équivalent-tissus mous (EasyDosit Soft, EDSOft).....</i>	192
3.3.	IRRADIATIONS.....	193
3.3.1.	<i>Irradiation des tubes à essai</i>	193
3.3.2.	<i>Irradiation du fantôme.....</i>	193
3.4.	IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE	194
3.5.	COURBE D'ETALONNAGE	194
3.6.	COMPARAISON DE LA DOSE MESUREE AVEC LA DOSE CALCULEE OBTENUE A PARTIR DE TPS	195
CONCLUSION		198
BIBLIOGRAPHIE.....		200

Conclusion générale

Liste des publications

Table des figures

Figure I-1 : Zones de prédominance des trois principales formes d'interaction des photons avec la matière	8
Figure I-2 : La diffusion Rayleigh – (1) absorption d'un photon par un atome – (2) vibration du nuage électronique – (3) émission d'un photon de même énergie que le photon incident.	9
Figure I-3 : L'effet Compton	10
Figure I-4 : L'effet photoélectrique	11
Figure I-5 : La production paire/électron	12
Figure I-6 : Coefficients d'atténuation massique totale (noir) pour l'eau entre 10 keV et 10 MeV et ses différentes composantes : photoélectrique (rouge), Compton (bleu) et production de paires (jaune).	13
Figure I-7 : Coupe transversale d'un calorimètre.....	16
Figure I-8 : Principe de détection de la chambre d'ionisation	17
Figure I-9 : Diode à jonction p/n	19
Figure I-10 : Courbe sensitométrique	20
Figure I-11 : Exemple schématique de composition de films gafchromiques	20
Figure I-12 : Compteur à scintillation.....	21
Figure I-13 : Principe de la photoluminescence.....	22
Figure I-14 : La localité de la prostate est repérée grâce au ballonnet de la sonde vésicale (années 1970). La conformation extérieure au niveau de la prostate est réalisée au pantographe. Le calcul des doses est réalisé à l'intersection des faisceaux. [18].	26
Figure I-15 : Exemple d'isodose centrée sur une vessie par radiothérapie conformationnelle [20]....	27
Figure I-16 : Représentation tridimensionnelle de champs d'irradiation a) homogène b) modulé [22]	28
Figure I-17 : Comparatif sur une même coupe des isodoses par radiothérapie externe tridimensionnelle (A) et par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (B) [25].....	28
Figure I-18 : Comparatif sur une même coupe des isodoses par RCMI conventionnelle « step and shoot » et par Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) [25].....	30
Figure I-19 : Comparatif sur une même coupe des isodoses par tomothérapie hélicoïdale (A) et par Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) (B) [29].....	30
Figure I-20 : Schéma de fonctionnement de la tomothérapie.....	31
Figure I-21 : Schéma du système CyberKnife [26]	32
Figure I-22 : Comparatif sur une même coupe des isodoses par VMAT et par CyberKnife [32]	32
Figure I-23 : a) Insertion un disque en plomb sous le pectoral. b) Système d'écartement pour la mise en place de l'appareil c) accélérateur linéaire Novac mis en place dans bloc opératoire [36].....	34
Figure I-24 : Distribution d'isodoses du Novac-7 pour des faisceaux de 5 et 9 MeV et en utilisant un applicateur d'électrons avec un cône droit de 5 cm de diamètre et pour un faisceau de 9 MeV en utilisant un applicateur cône biseauté 22,5° de diamètre 5 cm. [38].....	34
Figure I-25 : Schéma du support Intrabeam et sa source RX équipé d'un applicateur sphérique [44]	35
Figure I-26 : Source INTRABEAM avec son applicateur plat, surface et sphérique ainsi que le fantôme de dosimétrie équivalent eau [45].	36
Figure I-27 : Distribution de la dose de l'Intrabeam en utilisant un applicateur plat de 2 cm (a) et de surface (b) [46]	37

Figure II-1 : Précession, sous l'effet du champ magnétique statique B_0 , des moments magnétiques de spin μ à la vitesse angulaire ω_0	42
Figure II-2 : Repousse de la composante longitudinale M_z en fonction du temps [6].	43
Figure II-3 : Décroissance de la composante transversale M_{xy} en fonction du temps [6].	43
Figure II-4 : Changement d'aimantation du proton M dans un champ constant B_0 sous l'effet d'un champ magnétique d'excitation B_1	44
Figure II-5 : Champ magnétique B_{xy} crée sous l'effet du champ magnétique statique B_0 et du gradients magnétiques (G_x, G_y) au niveau d'un pixel de coordonnées (x,y) dans le plan orthogonal à l'axe Ox.	45
Figure II-6 : Schéma d'une séquence de type inversion-récupération[6].....	47
Figure II-7 : Chronogramme de la séquence FLAIR (T_I long) ou de la séquence STIR (T_I court).....	48
Figure II-8 : Schéma d'une séquence FLASH [8].....	49
Figure II-9 : Schéma de la séquence d'écho de spin [12].....	51
Figure II-10 : Séquence multi spin-écho [12]	51
Figure II-11 : Ajustement mathématique d'une courbe de tendance exponentielle avec les valeurs expérimentales des signaux de résonance d'une séquence multi-écho à 16 échos	54
Figure II-12 : Représentation schématique d'une solution de Fe^{3+}	64
Figure II-13 : Sensibilité dosimétrique des gels ferreux et des gels polymères en fonction de la dose d'irradiation [16].....	65
Figure II-14 : Représentation schématique de l'état initial de l'échantillon en concentration c_{ini} (a) et en vitesse de relaxation transversale R_{2ini} (b)	67
Figure II-15 : Modélisation de l'influence du temps de diffusion sur le profil de vitesse de relaxation transversale $R_{2x,t}$ pour un gel de coefficient de diffusion $D=2.10^{-10}m^2.s^{-1}$	69

Figure III-1 : Schéma du montage	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-2 : Formule structurale du BBP ($R_1=H$; $R_2 =Br$; $R_3=Br$), du VBC ($R_1=CH_3$; $R_2 =Br$; $R_3=Br$) et du Xylenol Orange ($R_1=H$; $R_2 =CH_2N(CH_2CO_2H)_2$; $R_3=CH_3$).	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-3 : Spectre d'absorbance du BBP ($6.5.10^{-6}$ mmol.L ⁻¹) (trait noir) et du VBC ($7.5.10^{-6}$ mmol.L ⁻¹) (trait gris).....	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-4 : Variation du coefficient de diffusion du BBP (cercle vide) et du VBC (cercle plein) en fonction du pourcentage de gélatine (pH 4,5 ; 20 °C). Les barres d'erreur indiquent les intervalles de confiance.	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-5 : Variation du coefficient de diffusion du BBP (marques vides) et du VBC (marques pleines) en fonction du pourcentage de sucre (7 % w/w de gélatine ; pH 4,5 ; 20 °C). a: glucose; b: fructose; c: fructose (cercle), glucose (carré), saccharose (triangle) (gélatine à 7 % w/w; pH 4,5 ; 20 °C). Les barres d'erreur indiquent les intervalles de confiance.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-6 . Spectre d'absorption du Fe^{3+} ($1.1.10^{-3}$ mol.L ⁻¹).....	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-7 : Variation du coefficient de diffusion des ions ferriques en fonction de la quantité de gélatine présente dans le gel	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-8 : Variation du coefficient de diffusion des ions ferriques en fonction de la quantité de saccharose présent dans un gel à 7 %w/w de gélatine	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-9 : Influence de la concentration en gélatine 5 %w/w (blanc), 10 %w/w (gris clair), 15 %w/w (gris foncé), 20 %w/w (noir), sur la relation effet/dose d'un gel ferreux sans saccharose.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-10 : Influence de la concentration en gélatine 5 %w/w (blanc), 10 %w/w (gris clair), 15 %w/w (gris foncé), 20 %w/w (noir), sur la relation effet/dose d'un gel ferreux contenant 10%w/w de saccharose	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-11 : Variation de la viscosité (cercle ; 37 °C) et de la masse volumique (triangle ; après 1h à 4 °C) en fonction du pourcentage de gélatine (pH 5.0).....	Erreur ! Signet non défini.

Figure III-12 : Variation de la viscosité des solutions de saccharose (cercle vide) et des hydrogels contenant du saccharose (7 % _{w/w} de gélatine) (cercle plein) en fonction du pourcentage de saccharose (pH 5.0 ; 37°C).....	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-13 : Variation du module de Young (cercle rempli) et de la densité (cercle vide) en fonction du pourcentage de gélatine (pH 5,0 ; 24 h après la gélification à 4 °C).	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-14 : Variation du module de Young (cercle rempli) et de la densité (cercle vide) en fonction de la concentration en saccharose (7 % _{w/w}) de gélatine, pH 5,0, 24h après la gélification à 4 °C).	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-15 : Variation du module de Young (cercle plein) et de la densité (cercle vide) en fonction du pH (14 % _{w/w} de gélatine, 20 % _{w/w} de saccharose (poids / poids) (24 h après la gélification à 4 °C).	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-16 : Variation du dioxygène dissous en fonction de la température pendant la fabrication du gel : pendant le chauffage de l'eau (cercle rempli) et pendant le refroidissement de l'eau et l'ajout progressif de la gélatine et du saccharose (cercle vide).	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-17 : Variation du dioxygène dissous en fonction de la température pendant la fabrication du gel : avec un bullage d'air pendant 5min (cercle rempli) sans bullage (cercle vide).	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-18 : Relation effet/dose du gel (7 % _{w/w} gélatine + 10 % _{w/w} saccharose) soumis à un flux d'air de différentes durées pendant la phase de dilution, t = 0 (rond blanc), t = 5 min (rond gris), t = 10 min (rond noir)	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-19 : Variation de la température à l'intérieur de l'hydrogel en fonction du temps : à 25 °C (cercle plein) et à 4 °C (cercle vide).	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-20 : Photo du fantôme BOMAB en position debout.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-21 : Variation de la température à l'intérieur de l'hydrogel en fonction du temps passé dans le réfrigérateur pour des gels de différents volumes : 2000 mL (cercle plein), 1500 mL (cercle vide), 1000 mL (cercle gris foncé), 800 mL (cercle gris clair), 500 mL (triangle vide) et 250 mL (triangle plein)	Erreur ! Signet non défini.
Figure III-22 : Ecart de température entre le centre du gel et la paroi du conteneur en fonction du temps passé dans le réfrigérateur pour des gels de différents volumes : 2000 mL (cercle plein), 1500 mL (cercle vide), 1000 mL (cercle gris foncé), 500 mL (triangle plein) et 100 mL (triangle vide).....	Erreur ! Signet non défini.
Figure IV-1 : EDSOft, LEDBone et EDLung.....	121
Figure IV-2 : Exemple de moulage anthropomorphe d'un sein bonnet B avec un moule développé par l'IRSN [7]	121
Figure IV-3 : Comparaison des facteurs de kerma de certains substituts synthétiques par rapport à la référence du tissu mou pour les énergies comprises entre 0,01 KeV et 10 MeV. EDSOft : noir ; agarose : gris foncé ; PVA : gris clair ; PAGAT : blanc.....	130
Figure IV-4 : Comparaison des facteurs de kerma de certains substituts synthétiques par rapport aux références du tissu osseux pour les énergies comprises entre 1eV et 10 MeV. LEDBone : noir ; HEDBone : gris foncé ; B-100 : gris clair ; B-110 : blanc.....	130
Figure IV-5 . Les rapports des facteurs kerma des substituts pulmonaires à ceux des tissus pulmonaires avec l'air. EDLung : noir ; Alderson : gris foncé ; LN10-75 : gris clair ; Griffith : blanc.	131
Figure IV-6 : EDBreast avant (a) et après (b) compression mammographique	133
Figure IV-7 : Courbes d'effet-dose de deux préparations de gel EDSOft. Irradiation avec l'accélérateur Saturne 43 photons 6 MV (champ 10 x 10 cm ²).....	135
Figure IV-8 : Etapes de préparation des gels pour les mesures de reproductibilité.....	136

Figure IV-9 : Réponse du gel pour les différentes préparations	137
Figure IV-10 : Distribution des vitesses de relaxation R_{20} du centre du bouchon au centre du bas de la bouteille.....	138
Figure IV-11 : Distribution des vitesses de relaxation R_{20} dans un fantôme fermé de gel non irradié : 2,0 – 2,2 s ⁻¹ (gris clair) ; 2,2 – 2,4 s ⁻¹ (gris) ; 2,4 – 2,6 s ⁻¹ (noir).	139
Figure IV-12 : Distribution des vitesses de relaxation R_{20} dans un fantôme fermé de gel non irradié : 1,3 – 1,4 s ⁻¹ (gris clair) ; 1,4 – 1,5 s ⁻¹ (gris) ; 1,5 – 1,6 s ⁻¹ (gris foncé).	140
Figure IV-13 : Dépendance en énergie du gel pour des faisceaux de basses, moyennes et hautes énergies. Les barres d'erreur correspondent aux incertitudes sur les valeurs de $R_{2irr} - R_{20}$	143
Figure IV-14 : Représentation schématisée du champ d'irradiation.....	145
Figure IV-15 : Profils R_2 du gel EDBreast irradié avec un faisceau de 6 MV de Trubeam (Varian) et lu avec un appareil Intra Achieva (Philips). La dose à la partie entièrement exposée du fantôme était de 20 Gy. Les cinq profils proviennent d'images acquises à 58 min (ligne noire), 178 min (gris foncé), 300 min (gris anthracite), 418 min (gris moyen) et 539 min (gris clair) après irradiation.	146
Figure IV-16 : Variation du paramètre $\sigma^2 / 2$ avec le temps après une irradiation à 20 Gy du gel EDSOFT	147
Figure IV-17 . Spectre d'absorption du Fe^{3+} ($1,1 \cdot 10^{-3}$ mol.L ⁻¹) (gris clair), du complexe $FeSCN^{2+}$ ($2,8 \cdot 10^{-3}$ mol.L ⁻¹) (gris foncé) et du complexe Fe-Tiron ($1,5 \cdot 10^{-3}$ mol.L ⁻¹) (noir).....	149
Figure IV-18 : Production d'ion ferreux en fonction du temps avec $Fe_0^{3+} = 0.011$ mol.L ⁻¹ , $SCN_0^- = 0.03$ mol.L ⁻¹ à 20°C.....	152
Figure IV-19 : Variation du rapport M_T / M_0 en fonction de la racine carrée du temps pour le gel EDSOFT. La détection est réalisée par la mesure directe des ions Fe^{3+} (noir), par le complexe Fe-Tiron (blanc), par le complexe $FeSCN_{(ajustée)}^{2+}$ (gris).....	153
Figure V-1 : Configuration utilisée lors de l'irradiation des gels	162
Figure V-2 : Vue sagittale de la configuration d'acquisition des pots à l'intérieur de l'IRM	163
Figure V-3 : Réponse à la dose du gel EDSOFT irradié à basse énergie (cercle plein), mesurée en utilisant l'eau comme liquide d'immersion pour 12 doses (2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 et 50 Gy) et comparaison avec la réponse à la dose du gel EDSOFT irradié à haute énergie (cercle vide), mesurée pour 8 niveaux de doses (5, 10, 12, 17, 20, 30, 40 et 50 Gy).	165
Figure V-4 : Distribution de la dose dans le gel EDSOFT. (a) Carte isodose obtenue pour un niveau de dose d'irradiation de 50 Gy. La ligne noire définit la position de la dose utilisée pour réaliser le rendement en profondeur (PDD). (b) PDD mesurée à partir du gel EDSOFT (cercle plein) et de la chambre d'ionisation (cercle vide).	168
Figure V-5 : Réponse à la dose du gel EDSOFT irradié à basse énergie, mesurée en utilisant l'huile végétale (cercle vide) comme liquide d'immersion pour 6 niveaux de doses et comparaison avec la réponse à la dose du gel EDSOFT irradié à basse énergie, mesurée en utilisant l'eau (cercle plein) comme liquide d'immersion pour 12 doses.	169
Figure VI-1 : Visualisation des emplacements (points blancs) permettant de positionner des dosimètres thermoluminescents à différents niveaux d'un fantôme de type RANDO® (Supertech, Inc).....	175
Figure VI-2 : Mesures de dose par chambre d'ionisation en cuve à eau. La flèche rouge représente la direction du faisceau [6].....	176
Figure VI-3 : EasyCube en configuration homogène (à gauche) et schéma 2D de la localisation des films EBT3 (à droite) [7]	177

Figure VI-4 : EasyCube en configuration hétérogène (à gauche) et schéma 2D de la position des inserts hétérogènes et des films EBT3 (à droite)[7].....	178
Figure VI-5: Fantôme anthropomorphique mixte de type Alderson avec coupes tomodensitométriques à différents niveaux de coupes axiales [9]	178
Figure VI-6 : Vue tridimensionnelle (3D) des quatre faisceaux de 6x6 cm ² inclinés à 0°, 90°, 270° et 360°	180
Figure VI-7 : Disposition des tubes à essais pendant l'irradiation	181
Figure VI-8 : Irradiation du fantôme anthropomorphique. Les lignes rouges correspondent aux quatre faisceaux inclinés à 0 °, 90 °, 270 ° et 360 °	182
Figure VI-9 : Position des éprouvettes sur le fantôme anthropomorphique thoracique pour la lecture par IRM	182
Figure VI-10 : ROI circulaire de 96 mm de diamètre pour le traçage de la droite de calibration.....	183
Figure VI-11 : Courbes d'effet-dose du gel EDSOFT pour la calibration du fantôme anthropomorphique de thorax homogène	184
Figure VI-12 : a) Courbe isodose calculée par le système de planification du traitement (TPS) b) Partie centrale de la courbe isodose mesurée par la dosimétrie sur EDSOFT dans le plan transversal.....	185
Figure VI-13 : a) Courbe isodose calculée par le système de planification du traitement (TPS) b) Partie centrale de la courbe isodose mesurée par la dosimétrie sur EDSOFT dans le plan coronal.....	187
Figure VI-14 : a) Courbe isodose calculée par le système de planification du traitement (TPS) b) Partie centrale de la courbe isodose mesurée par la dosimétrie sur EDSOFT dans le plan sagittal	188
Figure VI-15 : Schéma du fantôme thoracique hétérogène	190
Figure VI-16 : Schéma du fantôme irradié. 1, 2, 3 et 4 correspondent aux quatre faisceaux également espacés (4 cm x 4 cm) à 0 °, 90 °, 270 ° et 360 °	193
Figure VI-17 : Position des tubes à essai sur le fantôme hétérogène pour la lecture IRM.....	194
Figure VI-18 : Courbes d'effet-dose du gel EDSOFT pour la calibration du fantôme anthropomorphique de thorax hétérogène.....	195
Figure VI-19 : a) Courbe d'isodose calculée par le système de planification du traitement (Monte-Carlo) et b) partie centrale de la courbe d'isodose mesurée par la dosimétrie sur gel développée dans le plan transversal	196

Table des tableaux

Tableau I-1 : Récapitulatif des différents dosimètres	24
Tableau I-2 : Caractéristiques des différents systèmes de radiothérapie peropératoire [35]	33
Tableau II-1 : Vitesse de relaxation longitudinale (R_1) et transversale (R_2) des solutions de chlorure de manganèse constituant l'objet étalon.	53
Tableau II-2 : Compositions, caractéristiques relaxométriques (α_i et R_{i0}) et zone de linéarité des gels ferreux [16].....	57
Tableau II-3 : Compositions, caractéristiques relaxométriques (α_i et R_{i0}) et zone de linéarité des gels polymères.....	59
Tableau II-4 : Moments magnétiques de divers ions paramagnétiques.....	62
Tableau III-1 : Coefficients de diffusion de divers gels de dosimétrie.	77
Tableau III-2 : Coefficient de diffusion du BBP et du VBC dans différents hydrogels (7 % _{w/w} de gélatine ; 10 % _{w/w} de sucre à 20 °C) ($10^{-11} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$).	85
Tableau III-3 : Coefficient de diffusion de différents gels de dosimétrie à base de gélatine.	88
Tableau III-4 : Influence de concentrations croissantes de gélatine sur les propriétés relaxométriques du gel avec et sans saccharose (sel de Mohr : 1 mmol.L ⁻¹ , H ₂ SO ₄ : 0.15 mol.L ⁻¹).	93
Tableau III-5 : Volume et forme du fantôme BOMAB.....	107
Tableau IV-1 : Masse volumique des différents produits contenus dans les matériaux équivalents-tissulaires.....	122
Tableau IV-2 : Masse volumique de l'EDSoft, EDLung et LEDBone (kg/m ³).....	123
Tableau IV-3 : Les compositions élémentaires des tissus mous et de certains substituts	124
Tableau IV-4 : Les compositions élémentaires de l'os cortical et compact ainsi que certains de leurs substituts.....	125
Tableau IV-5 : Les compositions élémentaires du poumon et de certains substituts.....	125
Tableau IV-6 : Comparaison des rapports des quantités caractéristiques d'électrons et de photons de certains substituts chimiques par rapport à la référence des tissus mous pour des énergies comprises entre 10 keV et 50 MeV	127
Tableau IV-7 : Comparaison des rapports des quantités caractéristiques d'électrons et de photons de certains substituts de polymères par rapport à la référence du tissu mou pour des énergies comprises entre 10 keV et 50 MeV.	127
Tableau IV-8 : Comparaison des ratios électrons et photons quantités caractéristiques de certains substituts synthétiques par rapport à la référence du tissu osseux pour des énergies comprises entre 10 keV et 50 MeV.	128
Tableau IV-9 : Comparaison des ratios électrons et photons quantités caractéristiques de certains substituts synthétiques par rapport à la référence tissulaire pulmonaire pour des énergies comprises entre 10 keV et 50 MeV.	129
Tableau IV-10 : Variations du R_{20} dans des fantômes de gel non-irradié.....	141
Tableau IV-11 : Composition des solutions.....	148
Tableau IV-12 : Coefficient de diffusion du Fe ³⁺ mesuré par méthode spectroscopique.....	150

Tableau V-1 : Rapports entre la valeur des coefficients caractéristiques pour les électrons et les photons (coefficient d'atténuation massique (μ/ρ), coefficient d'absorption massique en énergie (μ_{en}/ρ), pouvoir d'arrêt total massique (S/ρ) et pouvoirs de diffusion massique (T/ρ)) du gel EDSOFT et celle des tissus mous utilisés comme référence pour les énergies entre 10 keV et 50 keV..... 161

Tableau VI-1 : Doses mesurées (EDSOFT) et calculées (TPS) pour 21 points dans le plan transversal 186

Tableau VI-2 : Doses mesurées (EDSOFT) et calculées (TPS) pour 6 points dans le plan coronal 188

Tableau VI-3 : Doses mesurées (EDSOFT) et calculées (TPS) pour 9 points dans le plan sagittal 189

Tableau VI-4 : Doses mesurées et calculées pour 10 points sur un plan transversal 197

Introduction générale

La radiothérapie externe utilise des sources de rayonnements ionisants administrés depuis l'extérieur au patient pour traiter un volume cible tumoral tout en épargnant au maximum les tissus sains avoisinants. L'incapacité des cellules tumorales à réparer les cassures de ses brins d'ADN subies lors de l'irradiation permet de les différencier des cellules saines qui ont la capacité de se réparer. L'effet des rayonnements ionisants est donc plus important sur les cellules tumorales que sur les cellules saines. Cet effet différentiel entre tumeur et tissus sains découvert par Regaud [1] peut être augmenté en modifiant le fractionnement. La dose absorbée par la tumeur doit être suffisamment grande pour assurer sa destruction avec une dose absorbée aux cellules avoisinantes minimale pour les préserver. L'objectif d'un traitement par radiothérapie repose donc sur un compromis efficacité/toxicité.

La mise en place d'un traitement par radiothérapie repose sur une procédure en trois étapes :

- ✓ l'acquisition des données anatomiques du patient et la définition des volumes cibles;
- ✓ la planification dosimétrique;
- ✓ la délivrance de rayonnements ionisants au moyen d'un accélérateur de particules. Ces rayons ionisants peuvent être de différentes natures (photons X et γ , électrons, neutrons, protons, particules α) et de différentes énergies (de 10 KeV à 200 MeV).

L'acquisition des données anatomiques qui était effectuée autrefois avec des clichés radiologiques (acquisition 2D) a été améliorée par l'arrivée de l'imagerie tomographique et l'imagerie par résonance magnétique (acquisition 3D).

La planification dosimétrique a bénéficié des progrès de l'informatique et de nouveaux algorithmes de calcul, permettant, dans certains cas, une planification plus proche de la réalité avec l'arrivée du calcul Monte Carlo ou des algorithmes permettant de mieux gérer les différentes densités tissulaires.

La délivrance des rayons ionisants a également beaucoup progressé avec l'émergence de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et l'arcthérapie volumique modulée qui permet le fractionnement et la modulation de la dose. L'évolution de la radiothérapie a pour but une meilleure « conformation de la dose au volume cible » avec en fonction des pathologies, une augmentation de la dose délivrée afin d'améliorer le contrôle local de la maladie, tout en minimisant la dose reçue par les tissus sains responsable de dommages radio-induits [2]. De plus, l'essor de la radiothérapie per-opératoire (IORT) depuis une dizaine d'années en France demande une adaptation des méthodes dosimétriques. L'Autorité française de la santé (HAS) affirme la nécessité d'une traçabilité dosimétrique avec une référence indépendante du fabricant dans son rapport de 2016 [3].

La dosimétrie clinique est basée sur la simulation des interactions rayonnements-matière à partir d'une modélisation permettant de déterminer les doses de rayonnements absorbées par le patient, pour un examen clinique ou un traitement. Cette modélisation est généralement insuffisante car elle nécessite des approximations sur la composition et la déformation des milieux irradiés. Compte tenu des degrés de précision exigés, il est indispensable de contrôler ces simulations au moyen d'instruments de mesure. Parmi les détecteurs disponibles pour mesurer la distribution des doses, très peu sont capables de mesurer les doses en 3D. Ainsi, les méthodes de mesures tridimensionnelles (3D) de la distribution des doses présentent un grand intérêt pour les services de radiothérapie afin de vérifier les calculs du système de planification du traitement (TPS).

La multiplicité des techniques et protocoles de radiothérapie externe, mais également la nécessité absolue d'améliorer la dosimétrie interne lors d'administration de radionucléides, sont autant de facteurs favorables à l'essor d'une R&D dans le domaine du fantôme instrumenté à base de matériaux équivalents tissus. Ces dosimètres doivent à la fois permettre de mesurer de forts gradients de doses et cela sur une gamme de dose importante et de mesurer la dose dans le volume irradié avec une bonne résolution. Les gels chimiques ont prouvé leur pertinence dans la détermination de la distribution des doses 3D et leur utilisation s'est étendue depuis plusieurs années [4–6].

Les organismes vivants étant par nature hétérogènes, chaque tissu (tissus mous, poumon, os, etc.) contenu dans le fantôme devra être un matériau possédant des propriétés radiologiques similaires à celles des tissus biologiques. Le développement de fantômes anthropomorphiques composés de gels dosimétriques équivalents tissus serait une avancée majeure par rapport aux fantômes pouvant accueillir quelques capteurs à des emplacements prédéterminés, actuellement disponibles sur le marché.

Ce manuscrit présente le travail réalisé en réponse à ces objectifs, il est divisé en six chapitres :

- ▲ Le premier chapitre rappelle les principaux mécanismes d'interaction des rayons ionisants avec la matière. Il décrit les techniques de mesure de doses les plus courantes en radiothérapie et les différentes méthodes d'irradiation utilisées en clinique. Ces détecteurs présentent cependant certaines contraintes d'utilisation pour la détermination volumique de la dose. Cela a conduit au développement de techniques dosimétriques alternatives, parmi lesquelles la dosimétrie par IRM qui fait l'objet de cette étude.
- ▲ Le deuxième chapitre rappelle les mécanismes de relaxation nucléaire et décrit les différentes séquences d'IRM permettant d'effectuer les mesures relaxométriques. Dans cette partie, les deux catégories de matériaux radiosensibles actuellement développées pour la réalisation d'une dosimétrie 3D par IRM sont présentées et les définitions des principales propriétés des gels dosimétriques sont rappelés.
- ▲ Le troisième chapitre présente la démarche suivie pour formuler un nouveau type de gel ferreux : EasyDosit. Dans cette partie, nous avons étudié l'influence de la composition du gel et de sa méthode de préparation sur la sensibilité relaxométrique, la linéarité de la relation effet/dose ainsi que la diffusion afin de déterminer comment obtenir le gel le plus stable possible. Nous avons également observé l'influence de différents composants des gels ferreux sur les propriétés physiques des dosimètres, tels que la densité, la viscosité, les propriétés mécaniques, la température de gélification, le dioxygène dissous afin de comprendre et optimiser l'ensemble du processus de fabrication.
- ▲ Le quatrième chapitre décrit le protocole de fabrication de quatre types de gel équivalent tissus (tissus-mous, poumons, os et seins) formulés à partir d'un nouvel hydrogel « EasyDosit », mis au point par MCP, en suivant un cahier des charges définis au préalable avec l'aide de physiciens médicaux afin de répondre aux mieux à la demande. Dans ce chapitre, nous avons tout d'abord vérifié l'équivalence tissulaire de l'ensemble des matériaux formulés. Puis, nous avons étudié les propriétés radiologiques des gels équivalents tissus-mous tels que la diffusion des ions ferriques, la sensibilité relaxométrique, la linéarité de la relation effet/dose, l'homogénéité de la dose, la répétabilité de la mesure et la dépendance à l'énergie.

- ▲ Le cinquième chapitre décrit la réalisation de mesures dosimétriques à l'aide du gel équivalent tissus-mous pour la caractérisation du système Intrabeam utilisé en radiothérapie intra-opérative. Pour cela, nous avons mesuré la sensibilité du gel, puis le rendement en profondeur et le profil de dose ont été réalisés dans le faisceau de rayons X à basse énergie. Le principal problème avec la dosimétrie des rayons de faible énergie est le gradient de dose. Les mesures radiochromiques ou avec les chambres d'ionisation sont sujettes à des incertitudes dans ces premiers millimètres les rendant imprécises pour cette application. A l'aide de nos gels, nous avons apporté une solution concrète pour résoudre ce problème.
- ▲ Le sixième et dernier chapitre détaille la fabrication et l'utilisation d'un fantôme anthropomorphe thoracique formulé à partir de matériaux dérivés du gel EasyDosit. Un état des lieux des fantômes employés en clinique a d'abord été effectué. Dans un premier temps, nous avons réalisé un premier fantôme anthropomorphe homogène rempli entièrement de gel EDSOFT. La dose mesurée a été ensuite comparée avec la dose calculée obtenue du TPS. Ce premier test étant concluant, nous avons par la suite ajouté des hétérogénéités (poumons, os) au fantôme thoracique.

Cette étude se termine par une conclusion générale et une présentation de quelques axes de réflexion pour améliorer le fantôme thoracique et les différents gels précédemment présentés.

Bibliographie :

- [1] C. Regaud, "Sur les principes radiophysiologiques de la radiotherapie des cancers," *Acta radiol.*, vol. 11, no. 5, pp. 455–486, 1930.
- [2] S. Servagi-Vernat, "Etude dosimétrique et évaluation de fonctions objectives développées en radiothérapie externe: application à la validation d'une nouvelle technique en radiothérapie," Université de Franche-Comté, 2014.
- [3] V. Daurat, "Assessment of intraoperative radiotherapy (IORT) in breast cancer. Guideline note. Technological evaluation report," 2015.
- [4] Y. De Deene, C. De Wagter, B. Van Duyse, S. Derycke, W. De Neve, and E. Achten, "Three-dimensional dosimetry using polymer gel and magnetic resonance imaging applied to the verification of conformal radiation therapy in head-and-neck cancer," *Radiother. Oncol.*, vol. 48, no. 3, pp. 283–291, 1998.
- [5] Y. De Deene *et al.*, "A basic study of some normoxic polymer gel dosimeters.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 47, no. 19, pp. 3441–3463, 2002.
- [6] J. Šolc and V. Spěváček, "New radiochromic gel for 3D dosimetry based on Turnbull blue: basic properties," *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, no. 17, pp. 5095–5107, Sep. 2009.

Chapitre I :

Dosimétrie en radiothérapie : aspects généraux

Les rayons X à visée thérapeutique furent utilisés pour la première fois en 1896, pour soulager les douleurs d'un patient atteint d'une tumeur épigastrique [1]. Le décès rapide du patient fut attribué à des conditions d'irradiation inadaptées induites par la méconnaissance des effets des rayonnements ionisants sur les tissus biologiques.

Au cours du XX^e siècle, les procédures de traitement se sont perfectionnées pour assurer de meilleures conditions d'irradiation. La limitation des faisceaux et le fractionnement des doses dans le temps permettent de limiter la destruction des tissus sains avoisinants.

Afin de quantifier l'effet des rayons ionisants sur la matière, la notion de dose a été introduite. Elle représente l'énergie déposée par unité de masse dans un milieu irradié. La dose est un facteur déterminant pour la maîtrise des effets de l'irradiation sur le patient. Sa mesure est obtenue à l'aide de systèmes de détection appelés dosimètres.

L'objet de ce chapitre est de rappeler les principaux mécanismes d'interaction des rayons ionisants avec la matière, de décrire les techniques de mesure de doses les plus courantes en radiothérapie (chambre d'ionisation, diodes à semi-conducteur, détecteurs photoluminescents, films, ...) et de décrire les différentes méthodes d'irradiation utilisées en clinique. Ces détecteurs présentent cependant certaines contraintes d'utilisation, notamment pour la détermination volumique de la dose. Cela a conduit au développement de techniques dosimétriques alternatives, parmi lesquelles la dosimétrie par IRM qui fait l'objet de cette étude.

1. Interactions des rayons ionisants avec la matière

En radiothérapie, pour comprendre le dépôt d'énergie résultant de l'irradiation, la description des interactions des rayonnements (photons, électrons, protons, neutrons) avec la matière est nécessaire. Selon le type d'interaction avec la matière, on distingue les rayonnements directement ionisants (particules chargées) et les rayonnements indirectement ionisants (neutrons et photons).

1.1. Les rayonnements directement ionisants

Les rayonnements directement ionisants sont constitués de particules chargées (électrons, protons, particules alpha, ...) qui provoquent l'ionisation des atomes du milieu irradié. Ces mécanismes d'ionisation se produisent principalement entre les particules chargées incidentes et les électrons des atomes de la matière irradiée.

1.1.1. Le pouvoir d'arrêt massique total

Lors des collisions avec les électrons du milieu, les particules chargées incidentes sont ralenties et perdent une partie de leur énergie cinétique qui est transférée au milieu irradié. Le ralentissement des

particules est caractérisé par le pouvoir massique de ralentissement également appelé pouvoir d'arrêt massique total [2]. Il est défini comme le quotient de l'énergie cinétique moyenne perdue dE par la particule chargée en traversant une épaisseur dl de matériau de masse volumique ρ (Relation I-1-1-1-1). On trouve généralement le pouvoir d'arrêt massique total S/ρ dans les tables du NIST, exprimé en $\text{MeV.cm}^2.\text{g}^{-1}$ [3].

$$S/\rho = 1/\rho \cdot dE/dl \quad \text{Relation I-1-1-1-1}$$

Les mécanismes d'interaction dépendent principalement de la masse des particules incidentes. Pour les particules lourdes ($m > 1$ u.a.), les collisions par interactions coulombiennes sont à l'origine du ralentissement des particules ionisantes quelle que soit leur énergie cinétique. Ce même mécanisme s'observe dans le cas de particules légères de faible énergie (inférieure à 1 MeV), comme les électrons ($0.5 \cdot 10^{-3}$ u.a.). Le pouvoir d'arrêt massique total correspond alors au pouvoir d'arrêt massique collisionnel $(S/\rho)_{coll}$ (Relation I-1-1-1-2).

$$S/\rho = (S/\rho)_{coll}. \quad \text{Relation I-1-1-1-2}$$

Pour des particules légères de plus haute énergie, le ralentissement dans la matière résulte principalement de l'émission de radiations électromagnétiques. Le pouvoir massique de ralentissement du milieu est alors égal à la somme des pouvoirs d'arrêt massique collisionnel $(S/\rho)_{coll}$ et des pouvoirs d'arrêt massique radiatif $(S/\rho)_{rad}$ (Relation I-1-1-1-3).

$$S/\rho = (S/\rho)_{coll} + (S/\rho)_{rad}. \quad \text{Relation I-1-1-1-3}$$

Le pouvoir d'arrêt massique collisionnel $(S/\rho)_{coll}$ comprend toutes les pertes en énergie dues aux collisions qui engendrent des électrons. Le pouvoir d'arrêt massique radiatif $(S/\rho)_{rad}$ inclut les pertes par rayonnement continu de freinage (Bremsstrahlung) [4].

L'augmentation du numéro atomique (Z) du milieu irradié et l'augmentation de l'énergie E des particules incidentes favorisent les pertes d'énergie radiative par rapport aux pertes d'énergie par collisions conformément à la relation I-1-1-1-4 [5].

$$(S/\rho)_{coll} / (S/\rho)_{rad} = 700 / E \cdot Z \quad \text{Relation I-1-1-1-4}$$

Les particules lourdes chargées et les particules légères de faibles énergies sont ralenties dans la matière à la suite d'une succession de collision au cours desquelles elles cèdent une partie de leur énergie cinétique au milieu irradié.

Pour un milieu de masse volumique ρ irradié par un faisceau de particules ionisantes chargées polyénergétiques, l'énergie totale déposée selon ces deux mécanismes dans une épaisseur Δx de matière est donnée par la Relation I-1-1-1-5 [6]:

$$E_a = \Delta x \cdot \int_{E'} (S(E)/\rho)_{coll} \cdot d\Phi(E)/dE \cdot dE \quad \text{Relation I-1-1-1-5}$$

E' représente l'étendue du spectre énergétique du rayonnement ionisant, $d\Phi(E)$ est la fluence des particules incidentes (J/m^2) d'énergie cinétique comprise entre E et $E+dE$. L'énergie totale déposée s'exprime généralement en Joules.

Dans le cas des particules légères chargées d'énergie cinétique élevée, l'énergie déposée par les rayonnements électromagnétiques s'ajoute à l'énergie totale. Celle-ci est produite au cours de leur ralentissement dans la matière. Ces rayonnements électromagnétiques sont indirectement ionisants et interagissent avec la matière selon différents mécanismes que nous rappellerons ultérieurement.

1.1.2. Le pouvoir de diffusion

Lorsqu'une particule chargée entre en collision avec un atome, cela signifie qu'une interaction entre cette particule et les électrons (ou le noyau) de cet atome a eu lieu. Pour décrire cette interaction, il faut décrire la quantité de l'énergie échangée durant cette interaction, ainsi que la distribution spatiale de chaque particule après cette interaction.

Le pouvoir d'arrêt total (S/ρ) est la grandeur physique qui caractérise l'énergie échangée durant l'interaction. Le pouvoir de diffusion (T/ρ) est la grandeur physique qui caractérise la distribution spatiale des particules après l'interaction. La diffusion est donc une interaction (ou une collision) entre deux particules qui se passe sans regarder la quantité de l'énergie échangée entre ces deux particules.

Le pouvoir de diffusion décrit la capacité d'un milieu à faire diffuser les particules chargées qui le traversent. En pratique, cette grandeur détermine la largeur de la gaussienne qui décrit la distribution spatiale des particules chargées. Une estimation précise de cette grandeur joue donc un rôle important dans le calcul de la distribution de dose dans la radiothérapie.

On peut définir le pouvoir de diffusion T/ρ ($\text{rad}^2 \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) comme la dérivée de la moyenne de l'angle de diffusion au carré par l'unité de l'épaisseur parcourue (l) par le faisceau d'électrons dans la matière traversée de masse volumique ρ (Relation I-1-1-2-1).

$$T/\rho = d\theta^2 / \rho dl \quad \text{Relation I-1-1-2-1}$$

Pour les électrons, le pouvoir de diffusion massique (T/ρ) augmente proportionnellement au carré du numéro atomique Z et il diminue avec l'inverse du carré de l'énergie des électrons. Par conséquent, les électrons de plus haute énergie passant à travers des matériaux à faible nombre atomique sont les derniers à être dispersés [7].

Le pouvoir de diffusion massique a été obtenu en utilisant la formule donnée par l'ICRU [8] et l'estimation approximative de Rossi (Relation I-1-1-2-2) [9].

$$T/\rho = (E_s/E)^2 / (\beta^4 \cdot X_0) \quad \text{Relation I-1-1-2-2}$$

Où $E_s = m_e c^2 \sqrt{4\pi/\alpha} \approx 21.2 \text{ MeV}$, α est la constante de structure fine et β est la vitesse normalisée de l'électron calculée à partir de la Relation I-1-1-2-3.

$$\beta = [1 + (1 + \tau)^2]^{1/2} \quad \text{Relation I-1-1-2-3}$$

Où τ est l'énergie cinétique de l'électron en unité de $m_e c^2$.

La quantité de matière traversée lors de ces interactions notée X_0 , est appelée la longueur de radiation. Elle est habituellement exprimée en $\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ et elle est calculée pour les différents matériaux à partir de la Relation I-1-1-2-4.

$$1/X_0 = A[4\alpha \cdot (N_A/A) \cdot Z \cdot (Z + 1) \cdot r_e^2 \cdot \ln(183 \cdot Z^{-1/3})]^{-1} \quad \text{Relation I-1-1-2-4}$$

où A est le nombre de masse, Z est le numéro atomique Z, r_e le rayon de l'électron et N_A le nombre d'Avogadro.

1.2. Les rayonnements indirectement ionisants

Les rayonnements indirectement ionisants sont constitués de particules non chargées, photons ou neutrons. Leur interaction avec les noyaux et les électrons des atomes du milieu traversé provoque l'éjection de particules ionisantes, tels que des électrons ou des noyaux qui vont céder à leur tour leur énergie au milieu selon les mécanismes décrits précédemment.

1.2.1. Les photons

Les photons traversant le milieu peuvent subir quatre principales interactions en fonction de leur énergie. Seules les interactions ayant un intérêt pour l'énergie des photons X rencontrés en Médecine (20 keV à 25 MeV) sont énumérées ci-dessous [10] :

- La diffusion cohérente (Thomson-Rayleigh)
- L'effet photoélectrique
- La diffusion Compton
- La production paire électron-positon

Le mode d'interaction prédominant va dépendre de l'énergie du photon incident et du numéro atomique du matériau avec lequel il est en interaction. A faible énergie pour un matériau avec un numéro atomique élevé, l'effet photoélectrique sera l'interaction dominante entre le photon et le matériau. Pour une énergie intermédiaire et un matériau avec un numéro atomique faible, la diffusion Compton sera l'interaction dominante. Enfin à haute énergie, la production paire électron-positon sera l'interaction dominante (Figure I-1). La diffusion cohérente ne sera présente que pour les photons de très faible énergie.

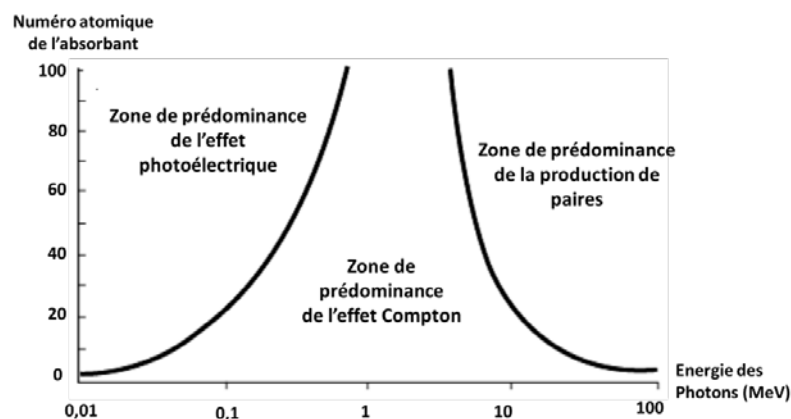


Figure I-1 : Zones de prédominance des trois principales formes d'interaction des photons avec la matière

1.2.1.1. LA DIFFUSION COHERENTE : DIFFUSION DE THOMSON-RAYLEIGH

Au cours de ce processus, le photon incident est absorbé par un atome et est réémis dans une direction différente sans changement de longueur d'onde. La diffusion Thomson-Rayleigh est très importante pour les photons peu énergétiques mais est sans conséquence pour les interactions entre les photons X et les milieux biologiques. Cependant, la diffusion élastique par des électrons fortement liés à l'atome peut-être non-négligeable pour des énergies proches de 100 keV [11].

DIFFUSION THOMSON

La diffusion Thomson est la diffusion élastique d'un photon par une particule libre chargée, en général un électron. Elle concerne les photons de faible énergie qui sont absorbés par un élément atomique. Celui-ci est alors mis en oscillation forcée et émet un photon de même énergie que le photon incident, mais pas forcément dans la même direction.

DIFFUSION RAYLEIGH

La diffusion Rayleigh est la diffusion élastique d'un photon ou d'une onde électromagnétique par un atome (Figure I-2). Dans ce cas, le photon incident interagit avec le nuage électronique des atomes qui se mettent à osciller sans avoir une énergie suffisante pour éjecter un électron. Puis, il réémet par relaxation un photon de même énergie que le photon incident dans une direction quelconque.

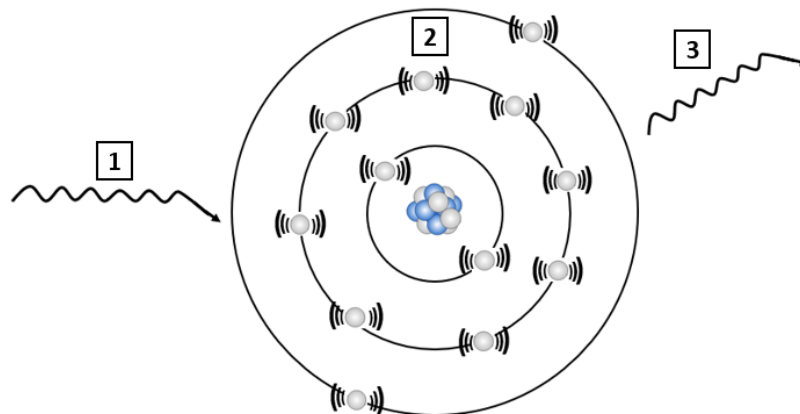


Figure I-2 : La diffusion Rayleigh – (1) absorption d'un photon par un atome – (2) vibration du nuage électronique – (3) émission d'un photon de même énergie que le photon incident.

1.2.1.2. LA DIFFUSION INCOHERENTE : L'EFFET COMPTON

Pour des énergies entre 300 keV et 6 MeV, les photons sont diffusés avec transfert partiel d'énergie au milieu par effet Compton. Le photon diffusé sera émis dans une direction faisant un angle Θ avec celle du photon incident. Cette déviation va entraîner une perte d'énergie du photon incident qui va être transférée à un électron de l'atome. Cette variation d'énergie va entraîner la projection de l'électron (Figure I-3).

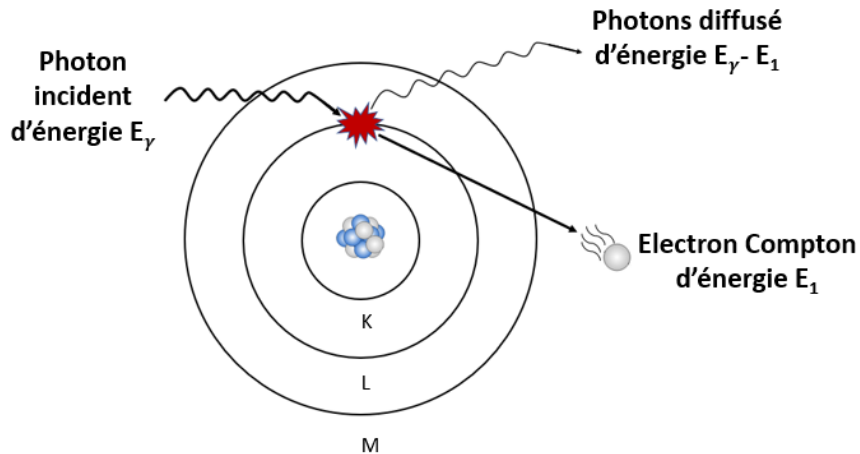


Figure I-3: L'effet Compton

Dans la diffusion Compton, le photon incident n'est pas totalement absorbé. On définit donc la section efficace de diffusion $\sigma^{(s)}$ comme la fraction moyenne de l'énergie totale de l'électron diffusé et la section efficace d'absorption $\sigma^{(a)}$ comme l'énergie moyenne transférée à l'électron de recul (Relation I-1-2-1-1).

$$\sigma = \sigma^{(a)} + \sigma^{(s)} \quad \text{Relation I-1-2-1-1}$$

Le coefficient σ (cm^{-1}) décroît lorsque E_γ augmente. Il est également proportionnel au nombre d'électrons par unité de volume (donc proportionnel à la masse volumique ρ) et pratiquement indépendant du numéro atomique Z (Relation I-1-2-1-2).

$$\sigma = K \cdot \rho / E_\gamma^{1/3} \quad \text{Relation I-1-2-1-2}$$

Le coefficient d'atténuation massique partiel σ/ρ est donc pratiquement indépendant du milieu et ne dépend que de l'énergie des photons E_γ .

Cet effet est le mode d'interaction principal des photons X avec les matériaux dits légers (air, eau et tissus humains) pour des énergies supérieures à 50 keV et inférieures à 15 MeV.

1.2.1.3. L'EFFET PHOTOÉLECTRIQUE

Dans le domaine des faibles énergies ($h\nu < 300$ keV), les photons sont principalement absorbés par effet photoélectrique au cours duquel les atomes du milieu irradié perdent un ou plusieurs électrons périphériques (Figure I-4).

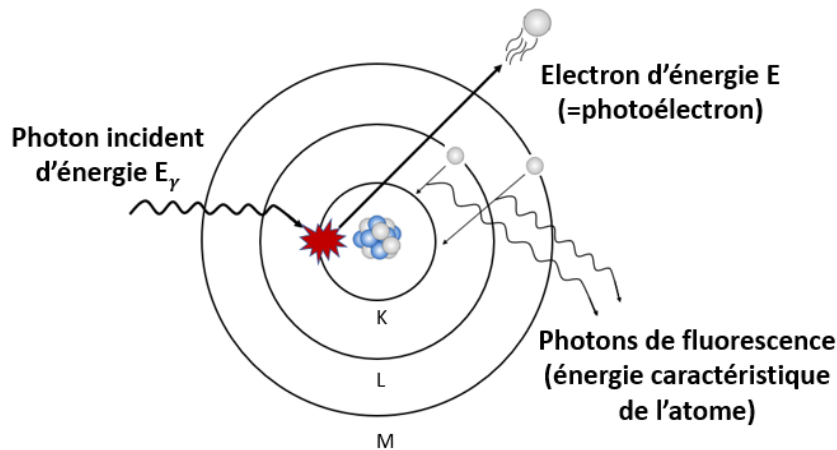


Figure I-4 : L'effet photoélectrique

La loi de Bragg et Pierce montre que l'atténuation par effet photoélectrique τ est proportionnel à la masse volumique ρ , au cube du numéro atomique Z et inversement proportionnel au cube de l'énergie E_γ des photons incidents (Relation I-1-2-1-3).

$$\tau/\rho = K \cdot (Z^3 / E_\gamma^3) \quad \text{Relation I-1-2-1-3}$$

τ/ρ décroît très vite avec l'énergie des photons incidents, la contribution de l'effet photoélectrique est surtout importante pour les éléments lourds et les rayonnements peu énergétiques.

L'effet photoélectrique est très favorisé dans les milieux à numéro atomique élevé mais cesse de l'être pour une énergie avoisinant 300 keV. C'est le processus d'interaction prédominant des rayonnements X ou γ de faible énergie (≤ 100 keV). C'est le cas par exemple des rayonnements émanant de ^{125}I utilisés en curiethérapie.

1.2.1.4. PRODUCTION DE PAIRE ELECTRONS/POSITONS

Pour des énergies supérieures à 6 MeV, le photon est absorbé dans l'épaisseur de la cible et l'énergie cédée aboutit à la production de paires. Ce phénomène peut se manifester lorsque l'énergie du photon incident est supérieure au seuil de matérialisation d'une paire électron-positon ($E_\gamma > 2m_e c^2$). Les lois de conservation de l'énergie et de la quantité de mouvement impliquent l'impossibilité de la matérialisation dans le vide. La présence d'un champ dû à une particule chargée est nécessaire.

Après dissipation de son énergie cinétique par chocs successifs dans le milieu matériel, le positron instable s'annihile avec un électron. La quantité de mouvement est conservée par émission de deux photons de même énergie ($m_e c^2 = 511$ keV) mais dans des directions opposées (Figure I-5).

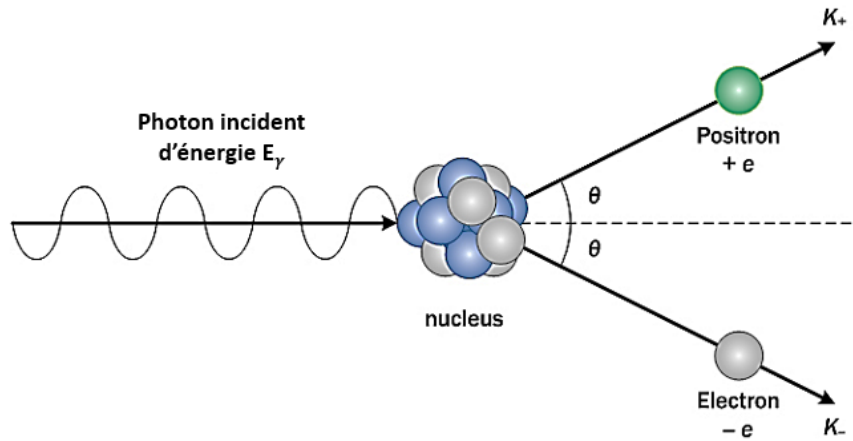


Figure I-5 : La production paire/électron

L'énergie résiduelle sera exprimée en énergie cinétique des électrons ($m_e c^2$). Elle pourra alors se traduire par la Relation I-2-1-4.

$$E_\gamma = 2m_e c^2 + E_{e^-} + E_{e^+} \quad \text{Relation I-1-2-1-4}$$

La section efficace de création de paires doit être calculée à l'aide de l'électrodynamique quantique en utilisant des diagrammes de Feynman. Pour simplifier, la section efficace π (cm^2) peut s'écrire suivant la relation I-1-2-1-5.

$$\pi = \alpha \cdot r_e^2 \cdot Z^2 \cdot P(E_\gamma, Z) \quad \text{Relation I-1-2-1-5}$$

où α est la constante de structure fine, r_e est le rayon de l'électron, Z est le numéro atomique du matériau et $P(E_\gamma, Z)$ est une fonction complexe qui dépend de l'énergie du photon E_γ et du numéro atomique du noyau Z . Les sections efficaces sont tabulées pour différents matériaux et énergies.

1.2.1.5. LE COEFFICIENT MASSIQUE D'ATTENUATION

Le coefficient d'atténuation massique (μ/ρ) mesure la capacité d'un matériau à absorber ou à dévier une radiation électromagnétique (lumière, photon X, etc.) par unité de masse.

Lorsqu'un faisceau de photons, avec un flux incident Φ_0 , traverse une couche de matière d'épaisseur x et de masse volumique ρ , il émerge avec un flux Φ et il va être atténué selon une loi exponentielle (Relation I-1-2-1-6) [12] :

$$\Phi = \Phi_0 \exp\left[-x \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{Z,E}\right] \quad \text{Relation I-1-2-1-6}$$

$\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{Z,E}$ est le coefficient d'atténuation massique propre à l'élément de numéro atomique Z , pour une énergie E des photons considérés et exprimé en cm^2/g .

Ce coefficient traduit la fraction des particules qui subit des interactions avec la matière. Il rend compte des différentes probabilités d'interaction (sections efficaces) des photons X avec les tissus biologiques. Il représente la somme des coefficients d'atténuation massiques partiels des différentes interactions

participant au phénomène d'atténuation. Dans le domaine d'énergie étudié, la diffusion cohérente étant négligeable, on peut écrire la Relation I-1-2-1-7 :

$$\mu/\rho = \tau/\rho + \sigma/\rho + \pi/\rho \quad \text{Relation I-1-2-1-7}$$

La Figure I-6 illustre cette relation. Le coefficient d'atténuation totale de l'eau est la somme des trois coefficients partiels des trois principaux types d'interaction. L'effet photoélectrique est prédominant jusqu'à 200 keV, puis l'effet Compton devient dominant. Enfin, la production de paires devient prépondérante à partir de 20 MeV.

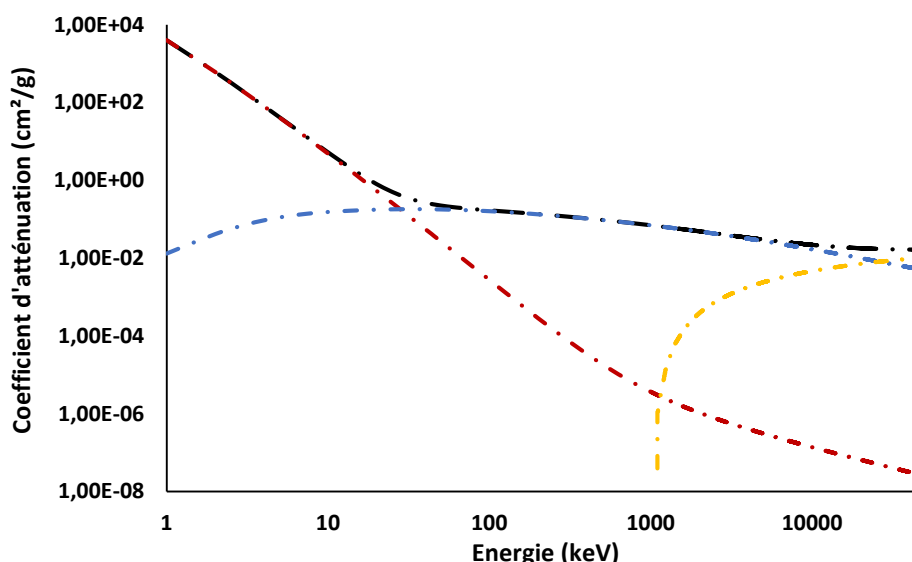


Figure I-6 : Coefficients d'atténuation massique totale (noir) pour l'eau entre 10 keV et 10 MeV et ses différentes composantes : photoélectrique (rouge), Compton (bleu) et production de paires (jaune).

Le coefficient d'atténuation massique d'un composé est obtenu à l'aide de la loi d'additivité (Relation I-1-2-1-8).

$$(\mu/\rho)_{\text{composé},E} = \sum_i \omega_i (\mu/\rho)_{i,E} \quad \text{Relation I-1-2-1-8}$$

avec ω_i , la fraction massique du i ème constituant atomique du composé et les valeurs $(\mu/\rho)_{i,E}$ sont données dans des tables de références du NIST régulièrement mises à jour [12].

Le coefficient d'absorption massique en énergie implique une émission supplémentaire de rayonnement produite par les particules chargées en traversant le milieu, et est défini selon la Relation I-1-2-1-9 [13].

$$\mu_{\text{en}}/\rho = \mu/\rho \cdot (1 - g) \quad \text{Relation I-1-2-1-9}$$

Le facteur g représente la fraction moyenne de l'énergie cinétique des particules secondaires chargées, produites dans tous les types d'interactions, qui est ensuite perdue dans les processus de perte d'énergie radiatifs (émetteurs de photons) lorsque les particules ralentissent.

Lorsque les valeurs numériques de g sont relativement faibles, les erreurs en μ_{en} / ρ encourues en utilisant des schémas d'additivité simples sont généralement faibles, ce qui a pour effet d'atténuer partiellement l'additivité, en particulier pour les énergies photoniques inférieures à 20 MeV.

1.2.2. Les neutrons

Pour les neutrons, la dissipation de l'énergie dans un milieu est un processus en deux étapes :

- ❖ L'énergie de transfert des neutrons vers les noyaux atomiques produit des particules chargées secondaires. La somme de ces énergies est le Kerma.
- ❖ Les particules chargées secondaires traversent le milieu, abandonnant l'énergie aux atomes et molécules du milieu par excitation et ionisation. L'énergie abandonnée est la dose absorbée.

Les interactions avec les électrons du milieu irradié sont négligeables et c'est surtout lors des collisions avec les noyaux qu'ils perdent leur énergie selon deux principaux processus [5]:

- ❖ Diffusion avec perte d'énergie et modification de la trajectoire des neutrons, observée principalement pour des neutrons dont l'énergie cinétique est supérieure à 0,8 MeV.
- ❖ Capture du neutron incident par le noyau, pour des énergies du neutron incident inférieures à 1eV.

Kerma est une abréviation pour *Kinetic Energy Released per unit Mass*. Le kerma K (Gy) représente la somme des énergies transférées aux particules chargées dE_{tr} par des particules ionisantes non chargées, rapportée à la masse du milieu considéré dm (Relation I-1-2-2-1).

$$K = dE_{tr} / dm \quad \text{Relation I-1-2-2-1}$$

Contrairement à la dose absorbée, le kerma peut être calculé à partir d'une connaissance du spectre de fluence des neutrons (ou photons) et des sections efficaces d'interaction appropriées, sans tenir compte du transport du rayonnement.

Dans le cas du rayonnement photonique, la fluence énergétique Ψ est liée au kerma par les coefficients de transfert d'énergie de masse μ_{tr}/ρ , selon la Relation I-1-2-2-2 [14]:

$$K = \Psi \cdot \mu_{tr} / \rho \quad \text{Relation I-1-2-2-2}$$

Dans le travail neutronique, la fluence particulaire neutronique Φ est la quantité pertinente, de sorte que la définition analogue est la Relation I-1-2-2-3.

$$K = \Phi \cdot k_f \quad \text{Relation I-1-2-2-3}$$

où k_f a été appelé le "facteur kerma". Le facteur kerma ($J \cdot cm^2 \cdot g^{-1}$) est simplement lié au coefficient de transfert d'énergie massique pour les neutrons monoénergétiques d'énergie E_n (Relation I-1-2-2-4).

$$k_f = E_n \cdot \mu_{tr} / \rho \quad \text{Relation I-1-2-2-4}$$

Les facteurs de Kerma sont principalement utilisés pour juger si les dosimètres s'approchent de l'équivalence tissulaire.

1.2.3. La quantité d'énergie déposée

La quantité d'énergie E_{ab} déposée par un faisceau de particules indirectement ionisantes polyénergétiques, du spectre énergétique E' , dans un matériau de masse m et de masse volumique ρ est donnée par la Relation I-1-2-3-1 [6]:

$$E_{ab} = m \int_{E'} \frac{\mu_{ab}(E)}{\rho} \cdot \frac{d\Phi(E)}{dE} \cdot E \cdot dE \quad \text{Relation I-1-2-3-1}$$

$d\Phi(E)$ est la fluence des particules incidentes comprise entre E et $E+dE$ et $\mu_{ab}(E)$ est le coefficient massique d'absorption en énergie.

L'énergie totale déposée dans la matière par les rayonnements directement ou indirectement ionisants (Relations I-1-1-1-5 et I-1-2-2-1) est la somme de l'énergie ΔE_p perdue par les particules ionisantes lors de la traversée du milieu irradié et de l'énergie Q qui représente la variation d'énergie de masse de particules et de noyaux du milieu irradié (Relation I-1-2-3-2) [5].

$$E_{ab} = \Delta E_p + Q \quad \text{Relation I-1-2-3-2}$$

En radiothérapie, l'effet des rayonnements ionisants sur les tissus biologiques est caractérisé par l'énergie moyenne déposée par unité de masse dans le milieu lors de son irradiation encore appelée dose qui est mesurée par différentes techniques dosimétriques.

2. Dosimétrie

La dose d'irradiation D , exprimée en Gray ($\text{Gy} = \text{J} \cdot \text{kg}^{-1}$) est définie par la Relation I-2-1-1-1 :

$$D = E_{ab} / m \quad \text{Relation I-2-1-1-1}$$

où E_{ab} est l'énergie moyenne concédée par les rayonnements ionisants au milieu irradié de masse m .

La dose est mesurée à l'aide d'un dosimètre qui est constitué d'un milieu détecteur radiosensible à l'état gazeux, liquide ou solide. Ils sont de deux types :

- ❖ Les dosimètres absolus qui mesurent soit l'élévation de la température produit par le dépôt d'énergie ionisants (calorimètre), soit le nombre de charges (chambre d'ionisation) ou le nombres d'espèces chimiques (dosimètre chimique) produites par les interactions entre les rayonnements ionisants et le milieu détecteur.
- ❖ Les dosimètres relatifs dont la quantité mesurée est indirectement liée à l'énergie déposée par les rayonnements ionisants. On en distingue deux principaux types :
 - Les dosimètres ionographiques, telles que les émulsions photographiques dont le noircissement est proportionnel à la quantité de rayonnement reçue.
 - Les dosimètres solides dont l'interaction avec les rayonnements conduit soit à l'émission de photons (thermoluminescence, scintillateur) soit à l'émission de particules chargées (diodes à semi-conducteurs).

2.1. Dosimètres absolus

Dans ce paragraphe, les différents dosimètres absolus couramment utilisés pour effectuer le contrôle des distributions de doses en radiothérapie sont présentés.

2.1.1. Les calorimètres

Le principe de la calorimétrie est basé sur l'étude des variations de température ΔT d'un milieu détecteur radiosensible au cours de son irradiation.

Les calorimètres sont constitués d'un milieu détecteur appelé absorbeur de masse m et de capacité calorifique spécifique C ($\text{J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$), qui est isolé des échanges thermiques avec l'extérieur au moyen d'une enceinte entourée d'un manteau (Figure I-7) [15].

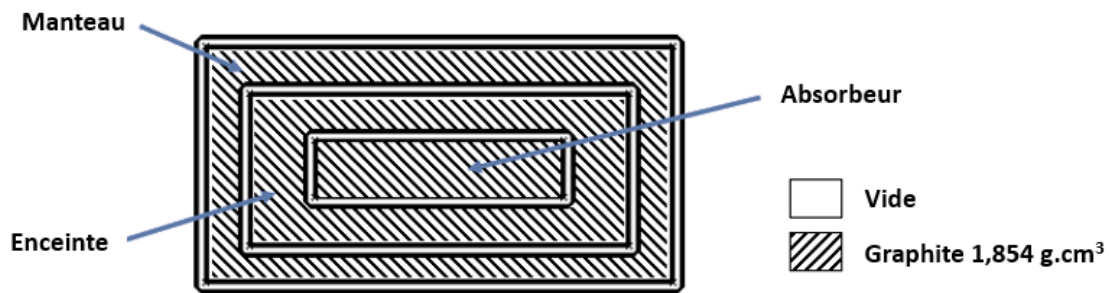


Figure I-7 : Coupe transversale d'un calorimètre

Les variations de température (ΔT) observées dans l'absorbeur lors de son irradiation sont donc directement proportionnelles à l'énergie E_{ab} déposée dans l'absorbeur (Relation I-2-1-1-2).

$$\Delta T = \frac{E_{ab}}{C.m.(1+\delta)} \quad \text{Relation I-2-1-1-2}$$

Le terme δ représente le défaut thermique du matériau absorbeur, il permet de tenir compte des réactions exothermiques et endothermiques produites dans le matériau en cours d'irradiation.

A partir de la Relation I-2-1-1-1, on peut relier la dose à la variation de température (Relation I-2-1-2-2).

$$D = C.(1 + \delta).\Delta T \quad \text{Relation I-2-1-1-3}$$

Les calorimètres assurent une mesure de dose absolue avec une très grande précision.

En effet, l'incertitude relative sur la dose absorbée dans l'eau mesurée par calorimétrie est comprise entre 0,5 % et 1 % selon le champ de rayonnement. Toutefois, ils doivent être isolés de tout échange thermique avec le milieu extérieur afin que l'augmentation de la température de l'absorbeur soit uniquement due à l'énergie déposée par les rayonnements ionisants. Ces conditions imposent également de nombreuses contraintes d'utilisation qui limitent l'intérêt de la calorimétrie pour des applications cliniques. Leur emploi est donc surtout réservé aux procédures d'étalonnage des chaînes de mesures dosimétriques.

2.1.2. La chambre d'ionisation

La chambre d'ionisation est un détecteur formé d'une cavité remplie de gaz qui est ionisé lors de l'irradiation (Figure I-8). Le nombre de charge Q (C) créé à la suite de l'irradiation, mesuré aux bornes des armatures d'un électromètre, est proportionnel à l'énergie E_{ab} déposée par les rayonnements ionisants dans le gaz comme l'indique la Relation I-2-1-2-1 [6].

$$Q = (E_{ab}/W) \cdot q \quad \text{Relation I-2-1-2-1}$$

W est l'énergie requise pour la création d'une paire dans le gaz et q est la charge électronique élémentaire ($1.6 \cdot 10^{-19}$ C).

A partir de la Relation I-2-1-1-1, on obtient la dose déposée dans une masse m de gaz (Relation I-2-1-2-2).

$$D = Q \cdot W / q \cdot m \quad \text{Relation I-2-1-2-2}$$

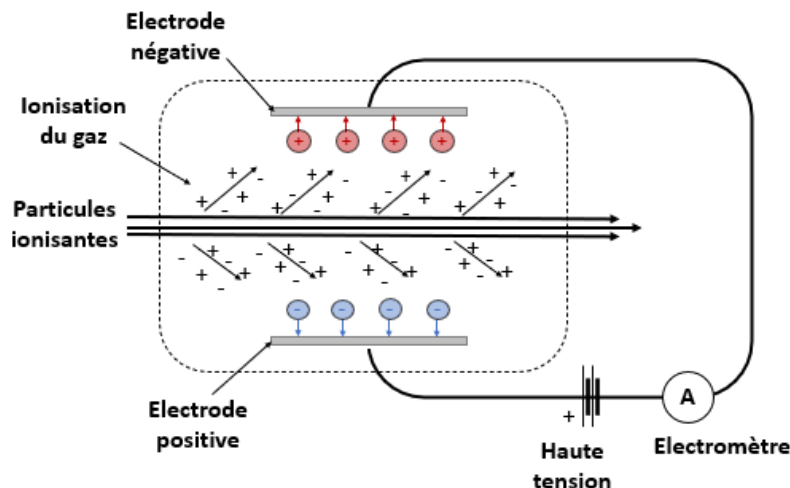


Figure I-8 : Principe de détection de la chambre d'ionisation

L'utilisation d'un détecteur gazeux nécessite une correction systématique des doses pour obtenir des mesures précises et reproductibles. Ces modifications permettent de tenir compte des conditions de température et de pression dont dépend la masse du gaz.

La chambre d'ionisation permet en outre de réaliser des mesures en temps réel, mais elle se révèle assez contraignante d'utilisation du fait de la complexité de la chaîne de mesure (alimentation haute tension, électromètre de mesure de haute précision, ...).

2.1.3. Les dosimètres chimiques

Les dosimètres chimiques sont principalement des solutions aqueuses dans lesquelles les rayonnements ionisants créent une modification mesurable de l'état chimique d'une espèce chimique

(oxydation ou polymérisation). La concentration (moles/m³) de cette espèce est directement proportionnelle à la dose déposée D [16].

$$D = \frac{n}{\rho \cdot G} \quad \text{Relation I-2-1-3-1}$$

ρ (kg/m³) est la masse volumique de la solution et G (mol/J) est le rendement radiochimique qui représente le nombre d'entités formées par unité d'énergie déposée. Il est déterminé au moyen d'un étalonnage en se référant aux mesures de doses réalisées à partir d'un dosimètre absolu tel que le calorimètre ou la chambre d'ionisation.

Les dosimètres chimiques doivent être équivalents tissulaires et posséder une relation effet/dose linéaire (Relation I-2-1-3-1) sur un large domaine de doses, permettant l'étude de fortes doses d'irradiation. Cependant, les mesures de doses ne peuvent être réalisées en temps réel car les données doivent être exploitées.

Les différents types de dosimètres chimiques et leurs mécanismes seront décrits en détails dans le chapitre 2.

Parmi les différents dosimètres absolus présentés dans ce paragraphe, la chambre d'ionisation est la mieux adaptée pour une utilisation en radiothérapie. Cependant, selon les applications et le type de distributions de doses à étudier, l'emploi d'un dosimètre relatif conviendra davantage aux besoins cliniques.

2.2. Dosimètres relatifs

Dans ce paragraphe, le principe de fonctionnement des principaux dosimètres relatifs et leurs conditions d'utilisation en radiothérapie seront présentés.

2.2.1. Les diodes à semi-conducteurs

Ces dosimètres sont des détecteurs solides, qui font appel aux propriétés semi-conductrices de certains matériaux tel que le silicium (Si), le germanium (Ge), le tellure de cadmium (CdTe), l'arséniure de gallium (GaAs), l'iodure mercurique (HgI₂), ...

Ce sont des diodes formées à partir de la jonction de deux matériaux semi-conducteurs contenant des impuretés susceptibles de donner un électron (type n) ou d'accepter un électron (type p). Au niveau de la zone de jonction de ces deux matériaux, la recombinaison des électrons et des trous crée une zone intrinsèque neutre soumise à un champ électrostatique interne E (Figure I-9). L'irradiation de la diode crée des paires électrons-trous (e^-/e^+) qui entraînent l'apparition d'un courant aux bornes de la diode dont l'intensité I est proportionnelle à la dose déposée dans le milieu.

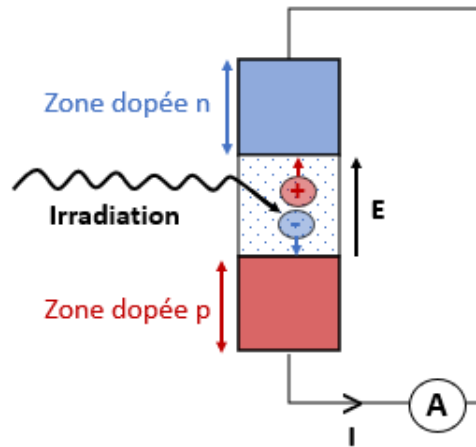


Figure I-9 : Diode à jonction p/n

L'intérêt des détecteurs semi-conducteurs repose sur la simplicité de l'instrumentation et sur la possibilité de réaliser des mesures de doses en temps réel. Par ailleurs, la grande sensibilité de ces détecteurs et leur faible taille ($0,2\text{mm}^3$) leur confèrent une précision de mesure et une résolution spatiale élevée (inférieure à 2mm).

La réponse du détecteur est cependant fonction de la température d'utilisation, ce qui requiert un étalonnage préalable du dosimètre afin d'assurer la reproductibilité des mesures de doses.

2.2.2. Les films

2.2.2.1. LES FILMS ARGENTIQUES

Les films sont constitués d'un support transparent recouvert d'une fine couche uniforme d'émulsion composée de grains de bromure d'argent enrobés dans une substance gélatineuse. Leur exposition aux rayonnements ionisants provoque la réduction des grains radiosensibles (AgBr) en ions argent ce qui conduit à la formation sur le film d'une image latente [2].

Pour développer le film irradié, l'émulsion est plongée dans un bain révélateur contenant une substance réductrice, qui a pour effet de réduire en atomes d'argent la totalité des ions argent. Cette opération accroît le nombre d'atomes d'argent sur les régions du film exposées aux rayonnements et provoque le noircissement du film. La variation de gris sera proportionnelle à la dose d'irradiation.

Par suite, l'analyse densitométrique du film permet la mesure locale du noircissement et donc de la dose déposée, avec une résolution spatiale de l'ordre de $50\text{ }\mu\text{m}$.

La dosimétrie par films permet une étude dosimétrique bidimensionnelle, rapide et permanente. De plus, du fait de leur faible épaisseur ($<500\text{ }\mu\text{m}$) les films présentent l'avantage de ne pas perturber les faisceaux d'irradiation.

Cependant, pour une dose donnée, le noircissement du film peut varier en fonction du lot auquel il appartient et aux conditions de développement. Cela nécessite la réalisation à chaque utilisation d'une courbe sensitométrique qui relie la densité optique à la dose (Figure I-10).

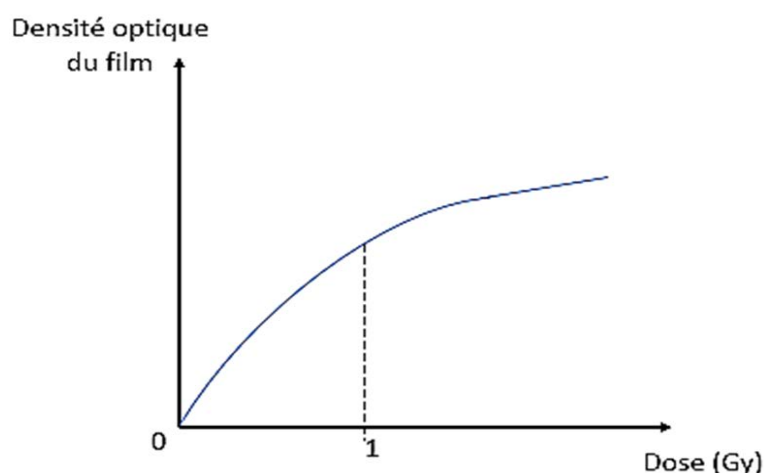


Figure I-10 : Courbe sensitométrique

Cette courbe montre une saturation de la réponse sensitométrique pour des doses supérieures au gray ce qui nécessite d'adapter les conditions d'irradiation au domaine de sensibilité du film. De plus, les films étant sensibles à la lumière, ils doivent être maintenus dans l'obscurité afin d'éviter un noircissement photo-induit, ils ne seraient pas équivalent tissu.

2.2.2.2. LES FILMS GAFCHROMIQUES

Les films gafchromiques de la gamme EBT (External Beams Therapy) sont des produits du Groupe ISP (International Speciality Products Group). Ces films gafchromiques sont composés d'une superposition de plusieurs couches (Figure I-11) : un substrat de 25 μm d'épaisseur, une ou deux couches actives radiosensibles d'environ 20 μm et deux couches transparentes externes de polyester d'environ 100 μm pour la protection des dommages mécaniques et des liquides [17].

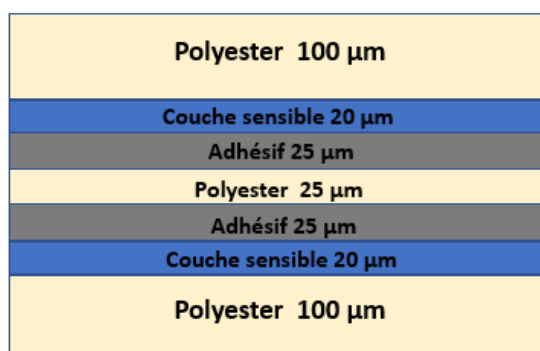


Figure I-11 : Exemple schématique de composition de films gafchromiques

Les films EBT2 présentent une coloration jaune qui les rend dix fois plus tolérant à la lumière que les films EBT. Ils offrent une résolution spatiale élevée allant jusqu'à 100 μm . L'aspect lisse de ces films entraîne parfois la formation d'anneaux de Newton au contact avec le verre du scanner. Ce problème peut être résolu en utilisant un cadre de 1 ou 2 mm d'épaisseur afin d'éviter le contact du film avec le verre.

Les films EBT3 sont les dernières versions de cette catégorie de film. Ils tendent petit à petit à remplacer les films EBT2. La surface des films EBT3, plus rugueuse, permet de supprimer les artefacts d'anneaux de Newton et d'obtenir une meilleure homogénéité de réponse.

Lors de l'irradiation, une réaction de polymérisation se produit à l'intérieur du substrat entraînant le noircissement du film. Cet assombrissement est d'autant plus important que la dose absorbée est grande. Une courbe d'étalonnage est nécessaire pour convertir le noircissement du film en dose absorbée.

Contrairement aux films argentiques, les films gafchromiques ne nécessitent pas de développement chimique après irradiation, sont insensibles à la lumière, peuvent être découpés et placés dans l'eau sous certaines précautions.

2.2.3. Les scintillateurs

Le principe des scintillateurs ou compteur à scintillations (Figure I-12), repose sur le phénomène de radioluminescence. Celui-ci correspond à l'émission radiative d'un milieu radiosensible irradié. L'intensité lumineuse émise, qui est proportionnelle à l'énergie déposée par les rayonnements ionisants à l'intérieur du matériau radiosensible, et donc à la dose d'irradiation, est mesurée au moyen d'un détecteur photosensible.

En fonction de la nature du scintillateur utilisé, cette émission de photons peut avoir des origines diverses. Dans le cas des scintillateurs inorganiques, la luminescence est issue du réseau cristallin. Elle provient de l'excitation moléculaire pour les scintillateurs organiques et de l'excitation des atomes pour les scintillateurs gazeux.

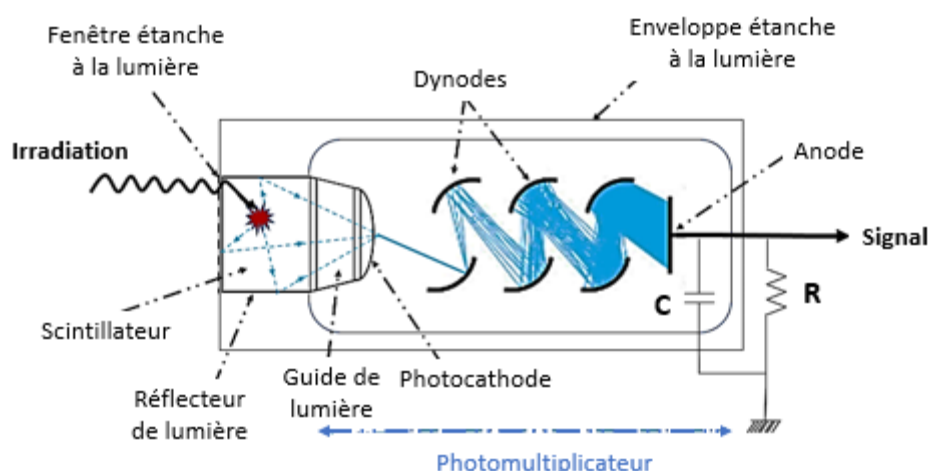


Figure I-12 : Compteur à scintillation

Les scintillateurs organiques sont les plus utilisés en radiothérapie clinique en raison notamment de leur propriété équivalent tissulaire. Ils présentent en outre une réponse linéaire sur un domaine étendu (quelques cGy à quelques Gy). Leur très grande sensibilité conduit à des mesures de doses précises et permet d'obtenir une résolution spatiale élevée compte tenu du faible volume de détection (de l'ordre de $0,2 \text{ mm}^3$). Cependant l'intérêt des compteurs à scintillation est limité dans leur utilisation en pratique clinique compte tenu de la fragilité du système de détection photosensible.

2.2.4. Les détecteurs photoluminescents

Ces dosimètres sont basés sur les processus d'excitation et d'émission de photons dans certains matériaux irradiés, généralement des corps cristallins dont le réseau présente soit des imperfections physiques (lacune, dislocation, ...) soit des impuretés chimiques appelées dopants. Le principe de la photoluminescence est décrit sur la Figure I-13. L'irradiation de ces matériaux provoque la transition des charges négatives (électrons) contenues dans la bande de valence sur des niveaux d'énergie supérieurs, appelés niveaux pièges (P) situés dans la bande interdite (1 et 2).

La stimulation thermique ou optique du matériau irradié libère les électrons des niveaux pièges (3) qui vont se fixer selon un mécanisme radiatif sur un niveau d'énergie de recombinaison R (4) en se recombinant avec des trous issus de la bande de valence (5). L'intensité lumineuse émise au cours de ce phénomène radiatif est proportionnelle au nombre de charges excitées par les rayonnements ionisants et donc à la dose déposée.

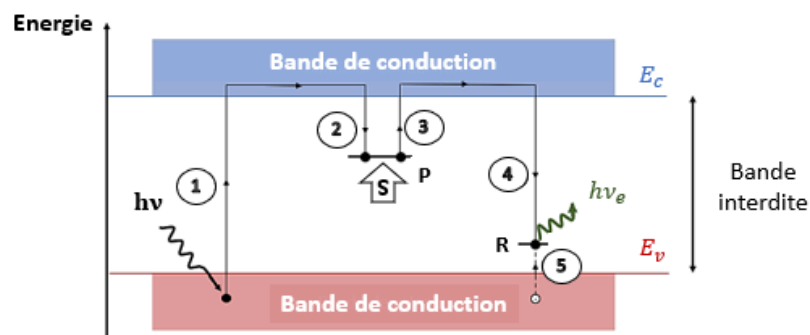


Figure I-13 : Principe de la photoluminescence

Il existe deux types de détecteurs basés sur ce phénomène : les détecteurs TL (thermoluminescent) et les détecteurs OSL (Luminescence Stimulée Optiquement).

2.2.4.1. LES DETECTEURS THERMOLUMINESCENTS

Les plus couramment utilisés en radiothérapie sont constitués de fluorure de lithium (LiF) généralement conditionné sous forme de pastilles ou de poudres contenues dans des frittés.

Ces détecteurs sont équivalents-tissus et possèdent une large gamme de mesure de dose (0 – 1000 Gy) particulièrement intéressante pour l'analyse des doses cumulées. Leur taille de l'ordre de 1 mm³ permet également de réaliser une analyse dosimétrique avec une résolution spatiale élevée. Toutefois ces mesures ne peuvent pas être réalisées en temps réel et nécessitent par ailleurs de disposer d'un système d'analyse du signal de luminescence spécifique et complexe.

De plus, la reproductibilité des mesures de doses n'est assurée que moyennant certaines contraintes, telles que l'utilisation de matériaux thermoluminescents de grande pureté et un contrôle rigoureux de la température de stockage et de stimulation du détecteur.

2.2.4.2. LES DETECTEURS A LUMINESCENCE STIMULEE OPTIQUEMENT (OSL)

Pour l'étude différée des distributions bidimensionnelles de doses, les cristaux OSL sont conditionnés sous forme de films alors qu'ils sont déposés au bout d'une fibre optique pour la mesure de dose ponctuelle en temps réel dans le contrôle des irradiations per-opératoires.

Le film radiosensible est formé d'un support de 10 µm d'épaisseur, sur lequel a été déposée une fine couche (70 µm) de matériaux OSL. Après irradiation du film, celui-ci est placé sur un banc de lecture où il est stimulé par un laser de longueur d'onde $\lambda = 1,3 \mu m$ qui balaye la totalité de sa surface. La luminescence provenant de chaque région du film stimulée est ensuite détectée au moyen d'un photomultiplicateur. On obtient ainsi une cartographie des luminescences et donc des distributions de doses avec une résolution spatiale de 70 µm.

Dans le cas du détecteur ponctuel, le matériau OSL (1 mm³) est déposé à l'extrémité d'une fibre optique reliée au système de stimulation (laser) et de détection (photomultiplicateur). La fibre optique assure d'une part la stimulation du matériau OSL par l'impulsion laser et d'autre part la transmission des photons de luminescence émis après stimulation qui sont alors détectés par le photomultiplicateur. Ce dispositif permet donc de réaliser une mesure ponctuelle de doses à distance et en temps réel.

Les dosimètres basés sur les matériaux OSL présentent l'avantage d'être équivalents-tissus et possèdent une grande gamme de mesure de dose (0 – 100 Gy). Toutefois en raison de leur grande sensibilité ils doivent être protégés de la lumière lors de leur utilisation. Ils présentent par ailleurs, une perte de l'information dosimétrique au cours du temps, qui est d'autant plus marquée que la température environnante est élevée. Ce phénomène de fading, qui provient d'une libération des électrons contenus sur les niveaux pièges de faible énergie, limite l'intérêt des matériaux OSL pour effectuer une analyse différée dosimétrique.

Les principaux avantages et inconvénients des différents dosimètres ainsi que leur résolution spatiale sont résumés dans le tableau I-1.

Les différentes familles de dosimètres maintenant présentées, les principales techniques de radiothérapie sont présentées dans la prochaine partie.

Tableau I-1 : Récapitulatif des différents dosimètres

Dosimètres	Avantages	Inconvénients	Résolution
Calorimètres	<ul style="list-style-type: none"> - Mesures en temps réel excepté pour le graphite (dosimètre de transfert) - Utilisés pour réaliser la majorité des références primaires en termes de dose absorbée dans l'eau pour les faisceaux de photons de haute énergie 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessite une procédure de mesure standard (enceintes thermostatées) - Défaut de chaleur à évaluer dans le cas de l'eau - Faible sensibilité (eau : 0,2 mK/Gy et graphite 1 mK/Gy) 	<500µm
Chambres d'ionisation	<ul style="list-style-type: none"> - Mesures en temps réel - Réponse indépendante de l'énergie et du débit de dose (applications médicales) - Préférées pour les débits de dose élevés 	<ul style="list-style-type: none"> - Complexité de l'instrumentation - Pas équivalent tissu en électron - Corrections indispensables - Mesures difficiles dans les petits champs - Résolution diminue assez rapidement à haute énergie 	<500µm
Dosimètres chimiques ferreux	<ul style="list-style-type: none"> - Faciles à préparer. - Coût faible. - Zone de linéarité importante (0 – 100Gy). - Absence de toxicité. 	<ul style="list-style-type: none"> - Diffusion : 2mm.h⁻¹ - Sensibilité plus faible en T₂ - Faible stabilité dans le temps 	<2mm
Dosimètres chimiques polymères	<ul style="list-style-type: none"> - Stables dans le temps - Absence de diffusion. - Sensibilité élevée en T₂. 	<ul style="list-style-type: none"> - Préparation délicate. - Coût élevé. - Toxicité. - Faible zone de linéarité (0 – 20Gy). 	<2mm
Semi-conducteurs	<ul style="list-style-type: none"> - Mesures en temps réel - Grande sensibilité pour les faibles énergies - Faible taille (0,2mm³) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dérives thermiques importantes - Etalonnage préalable du dosimètre afin d'assurer la reproductibilité 	<2mm
Films radiographiques	<ul style="list-style-type: none"> - Ne perturbent pas les faisceaux d'irradiation du fait de leur faible épaisseur (<500µm) - Equivalence tissulaire - Forte sensibilité 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessitent un développement - Réponse linéaire de 0 à 350cGy - Saturation à partir de 700cGy - Nécessitent la réalisation à chaque utilisation d'une courbe sensitométrique 	<1mm
Films radiochromiques	<ul style="list-style-type: none"> - Ne nécessitent aucun développement - Dépendance en énergie modérée - Grande gamme de mesure de dose (10 – 100Gy). - Equivalence tissulaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Seuil de réponse correspondant à une dose élevée - Sensibilité aux photons de basse énergie moins importante 	<1mm
Scintillateurs	<ul style="list-style-type: none"> - Réponse quasi-immédiate - Pas d'équivalence tissulaire pour les photons (scintillateurs minéraux) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dispositif d'amplification de la lumière fragile - Absence d'équivalence tissulaire pour les scintillateurs plastiques (détection rayonnements β : E > 200 keV) - Réponse linéaire mais sur un faible domaine (quelques cGy à quelques Gy) 	<500µm
OSL	<ul style="list-style-type: none"> - Equivalence tissulaire - Grande gamme de mesure de dose (0 – 100Gy). 	<ul style="list-style-type: none"> - Lecture différée - Perte de l'information dosimétrique au cours du temps, - Sensibilité à la température - Grande sensibilité à la lumière 	<1mm

3. Les techniques de radiothérapie

Un traitement de radiothérapie est personnalisé en fonction de la situation particulière de chaque patient. Celui-ci pourra bénéficier de soins spécifiques adaptés à son cas personnel.

Il existe différents modes de radiothérapie qui sont utilisés en clinique selon le type de tumeur et sa localisation :

- ▲ **La curiethérapie** (ou brachytherapy en anglais) est une technique de radiothérapie interne où la source d'irradiation (l'implant) est directement introduite dans la tumeur ou à proximité immédiate. L'irradiation est en général isotrope et la dose de rayonnements est forte au niveau de la zone à traiter et diminue rapidement au niveau des tissus sains. Il faut bien étudier la répartition des sources pour que la tumeur soit bien détruite tout en minimisant l'impact sur les tissus sains.
- ▲ **La radiothérapie métabolique** est majoritairement utilisée pour traiter les cancers de la thyroïde. Dans ce cas, la substance radioactive est administrée par voie orale ou intraveineuse et va se fixer préférentiellement sur les cellules cancéreuses.
- ▲ **La radiothérapie externe** est une technique de radiothérapie qui consiste à administrer des rayons à travers la peau et les tissus pour irradier toute la région touchée par la tumeur. Elle utilise un flux de photons, produits par accélérateurs linéaires, suffisamment énergétiques pour interagir avec les atomes et éjecter les électrons de leur orbite. Ces derniers traversent les tissus et déposent leur énergie. La dose de rayonnement qui est tolérée quotidiennement par les cellules saines est de 2 Gy. La dose est généralement fractionnée pour profiter de cette particularité.
- ▲ **La radiothérapie per-opératoire** associe la chirurgie et la radiothérapie. Elle est réalisée en suivant l'exérèse de la tumeur au sein de l'environnement d'un bloc opératoire. La dose de rayonnement est délivrée sur le lit tumoral au cours d'une intervention chirurgicale.
- ▲ **L'hadronthérapie** est une forme de radiothérapie basée sur l'utilisation de faisceaux de particules chargées, protons (protonthérapie) ou noyaux de carbone, dont les propriétés physiques particulières permettent d'assurer une distribution de dose très localisée lors des traitements. L'énergie cinétique de la particule est déposée en fin de parcours au niveau de la tumeur, on parle de pic de Bragg. En comparaison avec les techniques existantes, la dose délivrée au voisinage de la tumeur à irradier est moindre, le volume de tissu sain irradié est donc drastiquement réduit.

Les principales caractéristiques des différentes techniques de radiothérapie externe et per-opératoire seront décrites dans les parties suivantes.

3.1. La radiothérapie externe

3.1.1. La radiothérapie conventionnelle

En radiothérapie conventionnelle, le volume qui reçoit la dose prescrite a toujours dépassé largement le volume de la cible tumorale, limitant ainsi la dose administrable.

Pendant la première moitié du XX^{ème} siècle, les sources de rayonnements utilisées en radiothérapie ne permettaient que la production de rayons X de faible énergie (150 à 300 keV). L'absorption rapide de ces rayons par les tissus superficiels rendait impossible leur utilisation pour le traitement des tumeurs profondes. L'apparition des accélérateurs linéaires dans les années 60 va permettre de délivrer des hautes énergies (1 à 25 MeV). La dose d'irradiation est maintenant limitée par la tolérance des tissus sains au voisinage de la tumeur. La planification de traitement se fait « à la main ». L'utilisation de faisceaux présentant des profils plats permet de faciliter des calculs déjà complexes.

Au cours des années 1970, l'apparition des premiers ordinateurs a permis de réaliser un calcul dosimétrique beaucoup plus complexe et de façon plus rapide. Les courbes isodoses, qui indiquent le pourcentage de la dose délivrée, ont ainsi pu être calculées à partir de plusieurs coupes axiales de tomodensitométrie (Figure I-14).

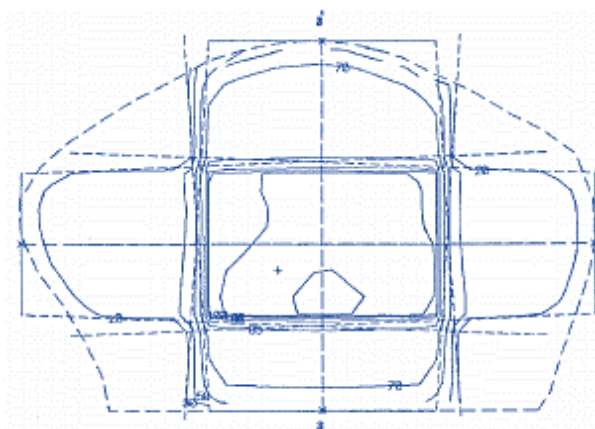


Figure I-14 : La localité de la prostate est repérée grâce au ballonnet de la sonde vésicale (années 1970). La conformation extérieure au niveau de la prostate est réalisée au pantographe. Le calcul des doses est réalisé à l'intersection des faisceaux. [18].

A la fin des années 1980, l'augmentation de la puissance des logiciels et le perfectionnement des scanners ont permis de représenter en trois dimensions les faisceaux d'irradiation, de calculer et de représenter en 3D les doses délivrées. Tout cela a permis d'envisager la conformation du volume irradié au plus près du volume-cible.

La radiothérapie conformationnelle est devenue possible grâce à la mise en place d'un ensemble de techniques dont certaines sont entièrement nouvelles.

3.1.2. La radiothérapie conformationnelle

L'invention du scanner par Hounsfield, en 1973, changeait radicalement le visage de la radiothérapie. En 1990, le traitement par les radiations ionisantes, basé sur l'analyse de l'image scanner et l'utilisation de nouveaux logiciels informatiques de dosimétrie, prit le nom de radiothérapie conformationnelle en trois dimensions (3D-CRT). Pour réaliser cette conformation, les collimateurs multi-lames sont utilisés pour remplacer les champs carrés.

L'imagerie en coupes réalisée au scanner permet des reconstructions en 3D du corps et de tous les organes. Une simulation de l'irradiation est réalisée, consistant à définir les caractéristiques optimales

des faisceaux (nombre, points d'entrée, orientations, tailles, ...) au regard des structures anatomiques du patient.

Le "Beam Eye View" (littéralement : "vue par l'œil du faisceau") représente une vue de l'anatomie du patient obtenue par un observateur placé à l'origine du faisceau. Elle permet de réaliser des plans de traitement en 3D qui contournent plus précisément la tumeur en épargnant les tissus sains. Ceci permet de délivrer une distribution de dose proche de la forme de la tumeur [19]. Ces distributions de dose sont représentées par les courbes d'isodoses qui illustrent les iso-niveaux de la dose absorbée.

Le niveau de l'isodose est défini par un pourcentage de la dose cible prescrite. La Figure I-15 représente une distribution de dose centrée sur la vessie d'un patient pour protéger le rectum et les têtes fémorales.

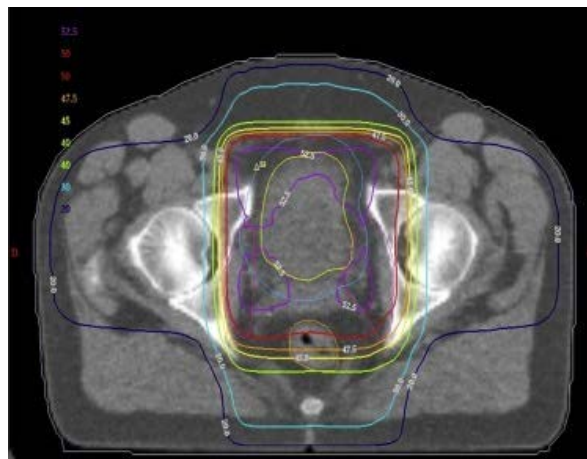


Figure I-15 : Exemple d'isodose centrée sur une vessie par radiothérapie conformationnelle [20]

En 2000, la 3D-CRT devient la technique de base pour la grande majorité des irradiations notamment à visée curative (tumeurs cérébrales, ORL, poumon, prostate...). Cette technique est néanmoins moins précise dans le cas où la tumeur présente des formes concaves avec la présence d'organes à risque dans ces concavités (30% des cas).

L'utilisation de collimateurs multi-lames a permis de conformer le volume irradié au plus près du volume cible. Ces collimateurs ont permis le développement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité [21].

3.1.3. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

La Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI) est une radiothérapie tridimensionnelle dans laquelle la fluence des faisceaux, c'est-à-dire la quantité de rayonnement, est modulée en cours de séance en fonction de l'inévitable traversée des organes à risque voisins. La Figure I-16 montre la différence entre un champ d'irradiation homogène et un champ d'irradiation modulé.

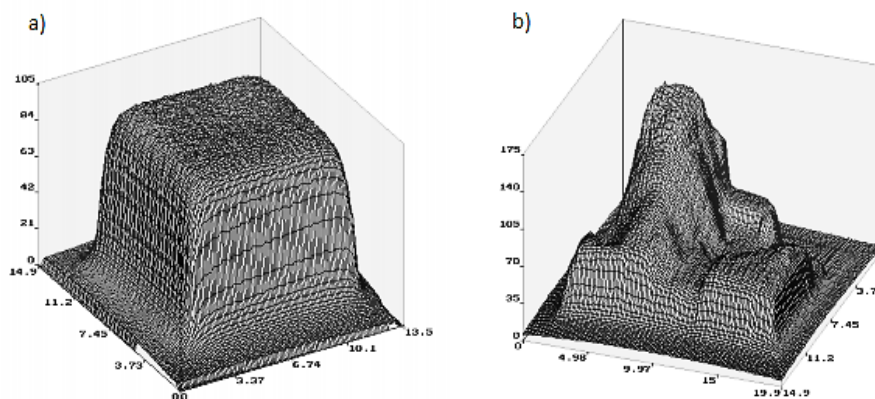


Figure I-16 : Représentation tridimensionnelle de champs d'irradiation a) homogène b) modulé [22]

Cette modulation d'intensité a été rendue possible grâce à l'utilisation de collimateurs multi-lames à la place des collimateurs traditionnels. Le collimateur multi-lames va segmenter plus ou moins finement chaque champ d'irradiation, contrairement à la 3D-CRT où l'ouverture des lames est constante tout au long de l'irradiation. Chacune de ces lames est animée par un moteur indépendant et l'ensemble est piloté par ordinateur. Cela permet, grâce à un système de dosimétrie inverse, d'affiner cette distribution de dose [23].

Le champ d'irradiation est ainsi décomposé en de multiples segments avec de forts gradients de dose entre les différents segments [24]. Cela permet de contourner précisément la tumeur et de moduler le faisceau pour avoir des isodoses concaves qui rendent possible le traitement de la tumeur tout en épargnant les tissus sains. La Figure I-17 montre un comparatif d'isodoses par radiothérapie conformationnelle avec et sans modulation dans le cadre du traitement du cancer de l'anus.

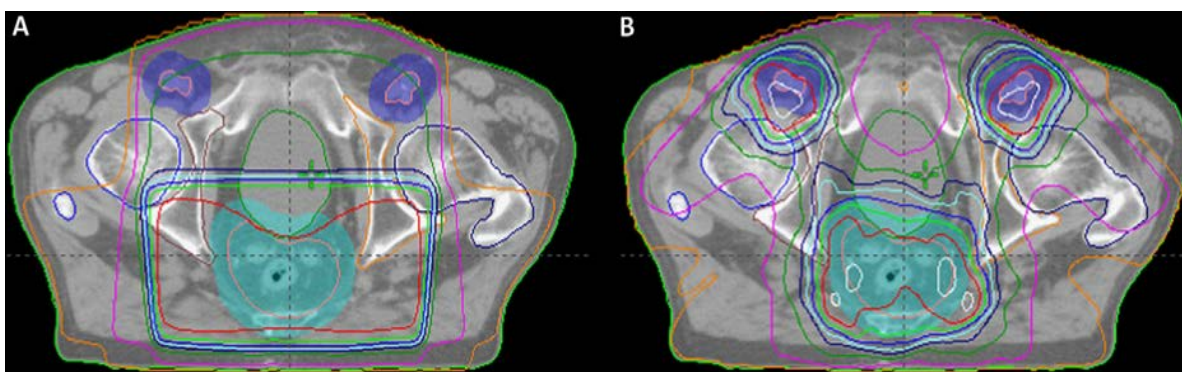


Figure I-17 : Comparatif sur une même coupe des isodoses par radiothérapie externe tridimensionnelle (A) et par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (B) [25]

Grâce à ces collimateurs, la dose est délivrée en deux modes distincts :

- **Mode dynamique** : le bras se déplace en continu pendant l'irradiation, détaillé dans la prochaine partie
- **Mode stationnaire** : le bras est fixé pendant l'irradiation

Pour les techniques de RCMi par faisceaux stationnaires, le bras de l'accélérateur reste fixe pendant toute l'irradiation. Plus les volumes cibles présentent des concavités importantes ou une proximité des

organes à risque, plus le nombre de faisceaux nécessaires pour réaliser une bonne conformation augmente [26].

À chaque emplacement fixe, le patient est irradié par des faisceaux de formes spécifiques (segment) définies par le collimateur. La modulation d'intensité est réalisée par la superposition de segments, chaque segment possédant sa propre pondération en dose.

Selon le mouvement des lames pendant l'irradiation, deux modes peuvent être appliqués [27]:

▲ **le mode statique « step and shoot »**

L'irradiation se fait de manière séquentielle pour chaque faisceau stationnaire. Entre deux irradiations successives les lames du collimateur se déplacent pour définir une nouvelle forme de champ à laquelle est associé un certain nombre d'unités moniteur (UM) à délivrer.

▲ **le mode dynamique « sliding window »**

L'irradiation se fait en continu simultanément au déplacement continu des lames. Les lames partent d'une situation de fermeture totale du collimateur d'un côté du champ puis un balayage en continu des lames est réalisé pour arriver à une situation de fermeture totale du collimateur de l'autre côté du champ. Le changement de position et la vitesse des lames permettent de moduler l'intensité en chaque point du volume irradié.

3.1.4. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité par faisceaux mobiles en rotation (arcthérapie)

3.1.4.1. *Intensity Modulated Arc Therapy (IMAT)*

L'arcthérapie avec modulation d'intensité, appelée Intensity Modulated Arc Therapy (IMAT) a été introduite par Yu en 1995 [28]. C'est une technique d'irradiation volumétrique qui délivre une irradiation en trois dimensions avec intensité modulée au cours d'une rotation du bras de l'accélérateur de 360 degrés. Dénommée VMAT (Elekta, Stockholm, Suède), RapidArc (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) ou Smart Arc (Philips Healthcare, Andover, MA), cette nouvelle technique de traitement se caractérise par une délivrance précise et rapide de la dose. Elle permet d'optimiser le contrôle et d'adapter la dose plus précisément en fonction de la taille, de la forme et de l'emplacement de la tumeur. La Figure I-18 montre un comparatif d'isodoses par RCMI (cinq faisceaux modulés) et par VMAT dans le cadre du traitement du cancer de la prostate.

C'est une technique en plein essor, dont l'objectif principal est de diminuer le temps de traitement et le nombre d'unités moniteurs délivrés par rapport à la RCMI stationnaire tout en maintenant au moins la même qualité de distribution de dose. En effet, la séance de traitement dure trois fois moins que lors d'une RCMI conventionnelle. C'est une approche dynamique qui fait varier à la fois la position des lames et l'angle de bras de l'appareil pendant l'irradiation.

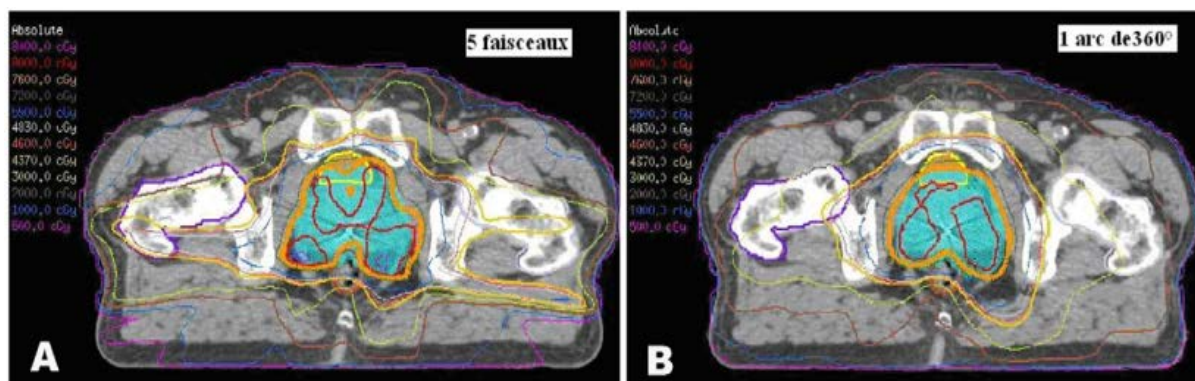


Figure I-18 : Comparatif sur une même coupe des isodoses par RCMI conventionnelle « step and shoot » et par Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) [25]

Un arc est défini par deux positions extrêmes entre lesquelles le faisceau est présent tout au long de l'irradiation. L'arc complet est approximé par une série de champs fixes uniformément espacés que l'on appelle les points de contrôle. Pour chaque point de contrôle, une intensité est optimisée et ces intensités sont ensuite converties en plusieurs segments [28]. L'IMAT est capable de conformer le dépôt de dose au plus proche de la tumeur à l'aide d'un grand nombre d'angles de faisceaux disponibles.

3.1.4.2. Tomothérapie

Combinant un système d'imagerie par scanner à un appareil de radiothérapie, la tomothérapie permet de traiter avec une grande précision les tumeurs de formes complexes et situées près d'organes sensibles. La Figure I-19 montre un comparatif d'isodose par VMAT et par tomothérapie dans le cadre du traitement du cancer de la prostate.

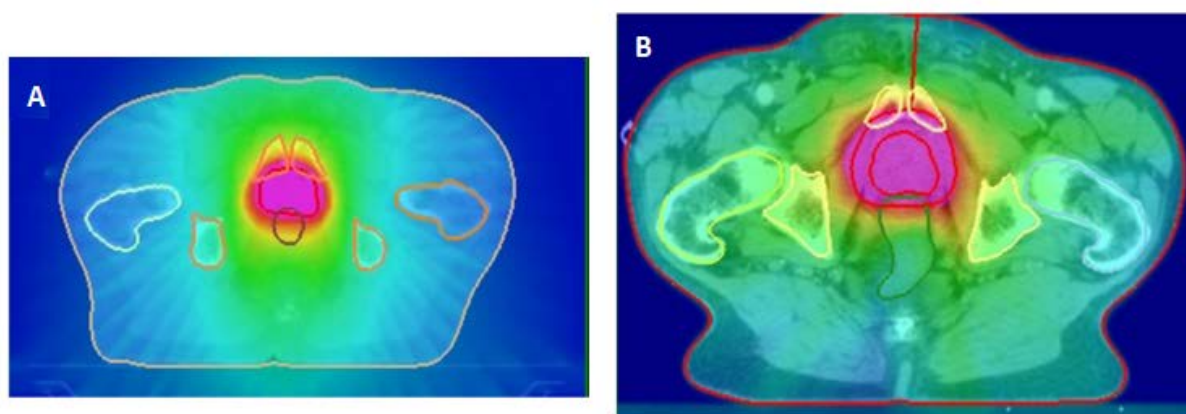


Figure I-19: Comparatif sur une même coupe des isodoses par tomothérapie hélicoïdale (A) et par Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) (B) [29]

La tomothérapie, proposé par Mackie en 1993 [30], se présente sous forme d'un anneau tournant autour de la table de traitement du patient, illustrée en Figure I-20. L'irradiation est ainsi délivrée selon une rotation, d'où le nom de tomothérapie hélicoïdale.

L'anneau est constitué d'un accélérateur linéaire avec un collimateur composé de 64 lames contrôlées par des vannes d'air individuelles. Avec une vitesse d'ouverture et de fermeture de 17 millisecondes, ces lames mobiles permettent de cibler très précisément la tumeur et de moduler les faisceaux en

fonction du traitement du patient. La table de traitement peut également se déplacer longitudinalement, ce qui permet d'irradier de très petits champs. Contrairement aux accélérateurs classiques, dont les champs sont limités à 40 cm de longueur, la tomothérapie peut couvrir des champs pouvant aller jusqu'à 180 cm sans s'arrêter [26].

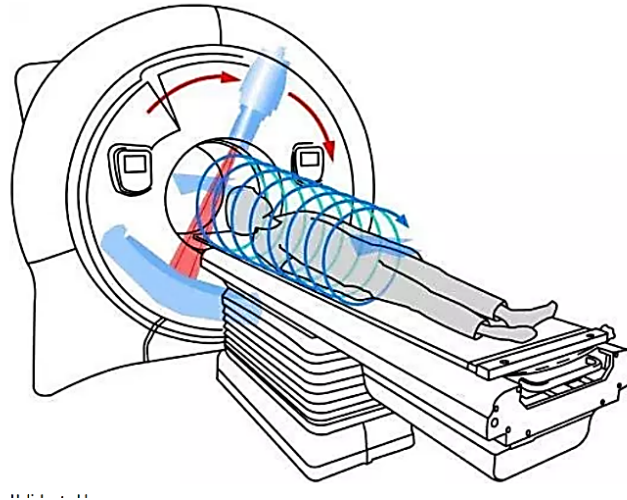


Figure I-20 : Schéma de fonctionnement de la tomothérapie

Chaque rotation complète de l'accélérateur linéaire peut être approximée par une série de pas. Le temps d'ouverture de chaque lame est variable, ce qui affecte l'intensité du faisceau correspondant.

Selon l'application désirée, l'énergie nominale du faisceau d'électrons incidents sera différente :

- ▲ Pour la réalisation du traitement, l'énergie nominale sera de l'ordre de 6 MeV,
- ▲ Pour l'imagerie scanographique de haute énergie, l'énergie est réduite à 3.5 MeV.

Cet anneau comporte à la fois l'accélérateur (6 MV) et à l'opposé, les 728 cellules photomultiplicatrices du scanner de contrôle de positionnement permettant d'acquérir les images. A l'arrière de ces cellules, l'anneau possède un système « Beam stop » pour arrêter la diffusion des photons [31].

3.1.5. Cyberknife

La radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife (Accuray, Inc., Sunnyvale, CA), développée depuis 1990, utilise les avantages de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité couplée à une capacité de micro-fractionnement des faisceaux.

Le terme « -Knife » désigne de façon symbolique la précision du « couteau chirurgical » et le terme « Cyber » fait référence à la cybernétique qui est la science des communications et de la régulation dans l'être vivant et la machine.

L'irradiation par Cyberknife utilise un accélérateur miniaturisé monté sur un robot et guidé en temps réel par un système d'imagerie. Ce bras permet d'orienter les faisceaux avec six degrés de liberté (antérieur-postérieur, supérieur-inférieur, gauche-droite, rotation dans les 3 axes (roulis, tangage, lacet)), explicité par six axes de mobilité illustrés en Figure I-21. Ce système d'imagerie permet de suivre la cible pendant l'irradiation (« tracking ») et de réaliser son recadrage en temps réel en cours de séance [20].

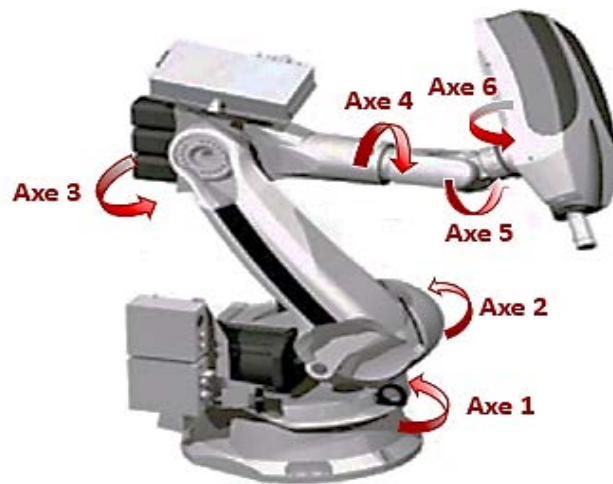


Figure I-21 : Schéma du système CyberKnife [26]

Ce dispositif permet d'accéder et de suivre en temps réel des tumeurs présentes sur n'importe quelle partie du corps, et d'orienter un faisceau de photons d'énergie intermédiaire (6 MeV) avec une précision de l'ordre du millimètre.

Les faisceaux produits par cet appareil sont assez petits, mais ils peuvent être multipliés quasiment à l'infini tout en variant les angles de tir. Cela permet de focaliser la dose d'irradiation en minimisant l'impact sur les tissus sains avoisinants. Cette technique permet de traiter des tumeurs de taille limitée mais il est également possible de combiner plusieurs irradiations sur des cibles multiples adjacentes.

Pendant le traitement, la trajectoire du bras est définie par un ensemble de nœuds. Ces derniers sont distribués sur une sphère enveloppant la tumeur, le centre de la sphère coïncidant avec l'isocentre de la tumeur.

La distribution de la dose est « sculptée » et optimisée en hiérarchisant les contraintes. Par exemple dans le cas du cancer de la vessie, la priorité numéro un est de délivrer 10 Gy au volume cible tumoral mais la priorité numéro 2 est de délivrer moins de 4 Gy en dose maximale ponctuelle au rectum [20]. La Figure I-22 montre un exemple de comparatif d'isodose par VMAT (a) et par CyberKnife (b) dans le cadre du traitement du cancer de foie.

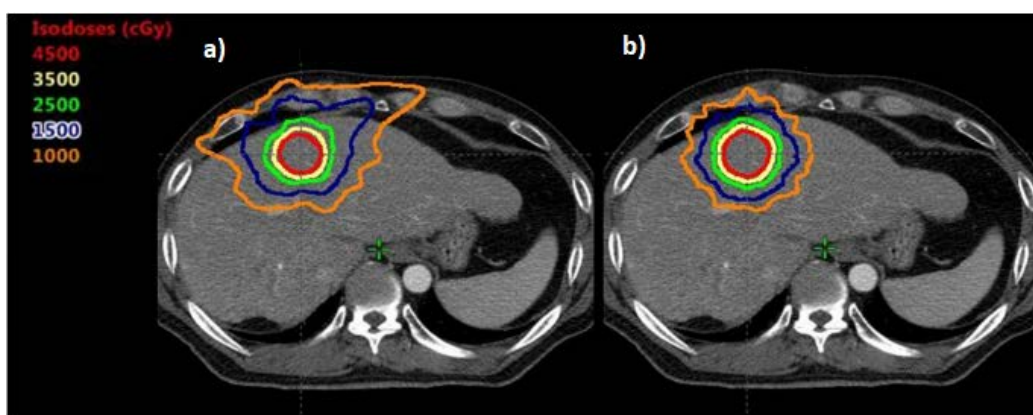


Figure I-22 : Comparatif sur une même coupe des isodoses par VMAT et par CyberKnife [32]

Les indications les plus intéressantes concernent les réirradiations de récives. Le traitement va dépendre du volume, du site, de l'exérèse totale ou non de la tumeur et de l'état général du patient. Si la chirurgie de rattrapage est le traitement de choix pour les récives extirpables, la chimiothérapie à visée palliative est trop souvent le seul traitement envisageable chez des patients déjà opérés et irradiés. La réirradiation nécessite des doses élevées, car ces tumeurs sont généralement radorésistantes, et cela n'est pas toujours possible avec les techniques classiques [33].

3.2. La radiothérapie per-opératoire

La radiothérapie per-opératoire (ou intra-opératoire) consiste à délivrer lors d'un acte de chirurgie une dose absorbée en une fraction unique au lit tumoral ou aux tissus adjacents curés pouvant contenir des cellules cancéreuses.

La radiothérapie per-opératoire est une radiothérapie de contact qui est pratiquée dans le traitement du cancer du sein depuis les années 1990 sous deux types de techniques : la radiothérapie par électrons et la radiothérapie par rayons X à basse énergie. [34]

L'ensemble des caractéristiques des différents systèmes de radiothérapie peropératoire sont réunis dans le tableau I-2.

Tableau I-2 : Caractéristiques des différents systèmes de radiothérapie peropératoire [35]

Systèmes (appareils)	Type d'irradiation	Dosimétrie
Mobetron	Electrons 4-12 MeV	20 Gy en 2-5 minutes sur le diamètre déterminé (3-7 cm) Installation 20 minutes
Novac-7	Electrons 4-12 MeV	20 Gy en 2-5 minutes sur le diamètre déterminé (3-7 cm) Installation 20 minutes
Intrabeam	Rayons X à faible Energie 50 keV	5 Gy à 1cm, 10 Gy à 0,5 cm, 20 Gy au contact de l'applicateur En 25-30 minutes Installation 10-12 minutes

La population cible de cette radiothérapie peropératoire est celle susceptible d'obtenir le meilleur rapport entre le bénéfice d'une dose unique et le risque d'une récive.

3.2.1. Irradiation per-opératoire par électrons (Electron-thérapie)

L'électron-thérapie ou Intra-Operative RadioTherapy (IORT) est une technique d'irradiation développée en 1999 par Veronesi [36,37]. Ces accélérateurs produisent des doses comprises entre 10 et 25 Gy, mais la dose la plus fréquemment délivrée est une dose de fraction unique de 21 Gy immédiatement après exérèse [17].

Avant l'administration du traitement par radiothérapie peropératoire (IORT), un disque en aluminium-plomb de diamètre approprié est placé entre le sein et le muscle pectoral (Figure I-23(a)). Cela permet de minimiser l'irradiation de la paroi thoracique. Afin d'épargner complètement la peau de la dose de

rayonnement, les bords de la peau sont étirés hors du champ de rayonnement grâce à un système d'écarteur (Figure I-23(b)). Le collimateur (applicateur) de l'accélérateur linéaire mobile de type Novac-7 (Hitesys SPA, Italie) est placé au contact du volume cible (Figure I-23(c)). Le diamètre du collimateur dépend de la taille de la cavité opératoire.



Figure I-23 : a) Insertion un disque en plomb sous le pectoral. b) Système d'écartement pour la mise en place de l'appareil c) accélérateur linéaire Novac mis en place dans bloc opératoire [36]

La tête d'irradiation se déplace grâce à un bras articulé et l'irradiation se fait à l'aide de faisceaux d'électrons d'énergie de 3 à 9 MeV. L'arrêt de faisceau principal et l'une des barrières de protection mobiles sont également représentés.

Le volume traité prend en compte une marge de 1 à 3 cm autour du lit tumoral en fonction de sa taille. L'énergie est choisie en fonction de l'épaisseur de tissu à traiter. Un calcul dosimétrique in vivo est assuré pendant la séance d'irradiation. La Figure I-24 montre la distribution d'isodose du Novac-7 pour des faisceaux de 5 et 9 MeV et des applicateurs cônes droits et cône biseauté de diamètre 5 cm.

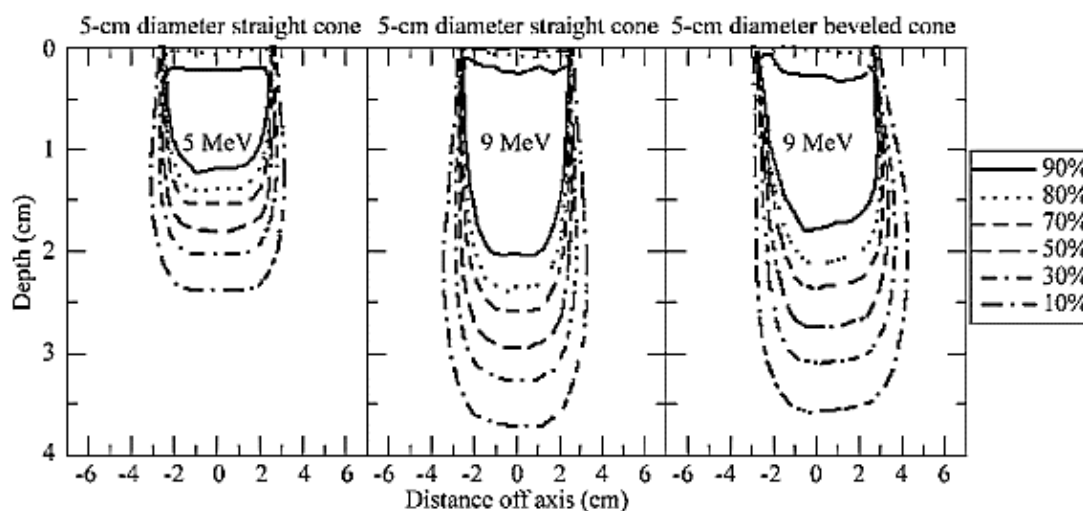


Figure I-24 : Distribution d'isodoses du Novac-7 pour des faisceaux de 5 et 9 MeV et en utilisant un applicateur d'électrons avec un cône droit de 5 cm de diamètre et pour un faisceau de 9 MeV en utilisant un applicateur cône biseauté 22,5° de diamètre 5 cm. [38]

En utilisant le modèle linéaire quadratique de radiobiologie, la dose de fraction unique de 21 Gy est équivalent biologique à une dose de 60 Gy délivrée en 30 fractions pour la radiothérapie conformationnelle [39].

Les avantages de l'IORT sont de réduire l'exposition aux radiations ionisantes de la peau, des poumons et des tissus sous-cutanés et par conséquent de diminuer les séquelles radio-induites, mais également d'éviter l'irradiation du sein controlatéral. La diminution de la durée de l'intervention chirurgicale est de 20 à 40 minutes

Une autre variante de cette technique est le système à électrons Mobetron. Dans ce cas, le cône d'irradiation de l'appareil a été appliqué directement sur la tumeur, après l'excision de la peau mais avant exérèse de la tumeur [40]. L'avantage de ce traitement est que l'irradiation atteint l'ensemble de la tumeur et ses éventuels développements alentours.

3.2.2. Irradiation Per-opératoire par photons (Photon-Thérapie)

La photon-thérapie ou TARgeted Intraoperative Therapy (TARGIT) est une technique d'irradiation per-opératoire développée par Vaidya [41,42]. Le système le plus fréquent en Europe actuellement est l'Intrabeam®. Il est mobile et il dispose d'un bras articulé comprenant un tube radiogène miniature de 10 cm de long et 3,2 mm de diamètre (Figure I-25).

Cet appareil délivre un faisceau de photons X de basse énergie (50 KeV). La dose délivrée à la surface de l'applicateur est de 20 Gy avec une distribution isotropique autour de la pointe de la sonde et une décroissance très rapide en périphérie [43].

La dose est estimée à 5-7 Gy à 10 mm de profondeur selon le constructeur [41]. Les électrons sont accélérés le long de la sonde avec une tension d'accélération maximale de 50 kV et projetés sur une cible en or qui produit des photons X de basse énergie.

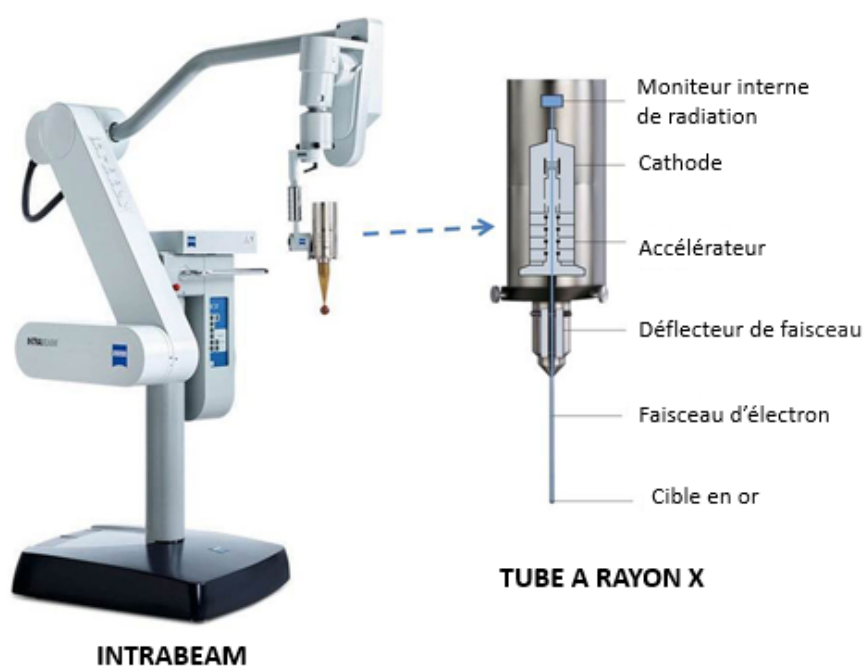


Figure I-25 : Schéma du support Intrabeam et sa source RX équipé d'un applicateur sphérique [44]

Un jeu d'applicateurs est associé à l'accélérateur. Ils mesurent de 1,5 à 5 cm de diamètre. La forme et la taille de l'applicateur sont choisies en fonction de la zone d'application et de la taille de la cavité opératoire (Figure I-26) :

- L'applicateur sphérique peut être utilisé par exemple dans le traitement des tumeurs cérébrales ou au moment de la chirurgie mammaire conservatrice ;
- L'applicateur plat peut être utilisé pour le traitement de tumeurs sur des surfaces exposées chirurgicalement comme dans le cas des tumeurs gastro-intestinal ;
- L'applicateur de surface peut être utilisé dans le traitement de tumeurs à la surface du corps, par exemple, l'irradiation de cancers de la peau autres que le mélanome ;
- L'applicateur d'aiguille peut être utilisé pour l'irradiation interstitielle de tumeurs comme par exemple dans le traitement des métastases vertébrales ou des tumeurs cérébrales.

Pour chaque diamètre, des tables de doses avec leur abaque de débit de doses sont fournies par le fabricant.



Figure I-26 : Source INTRABEAM avec son applicateur plat, surface et sphérique ainsi que le fantôme de dosimétrie équivalent eau [45].

Il est important que l'applicateur soit immobile pendant toute la durée de l'irradiation [41]. Celle-ci varie entre 15 et 40 minutes en fonction du diamètre de l'applicateur choisi et de sa forme.

Le débit de dose dépend du diamètre de l'applicateur et de l'énergie du faisceau, les deux pouvant être modifiés afin d'optimiser le traitement. La Figure I-27 montre la distribution d'isodose de l'Intrabeam avec un applicateur plat de 2 cm (a) et un applicateur de surface (b).

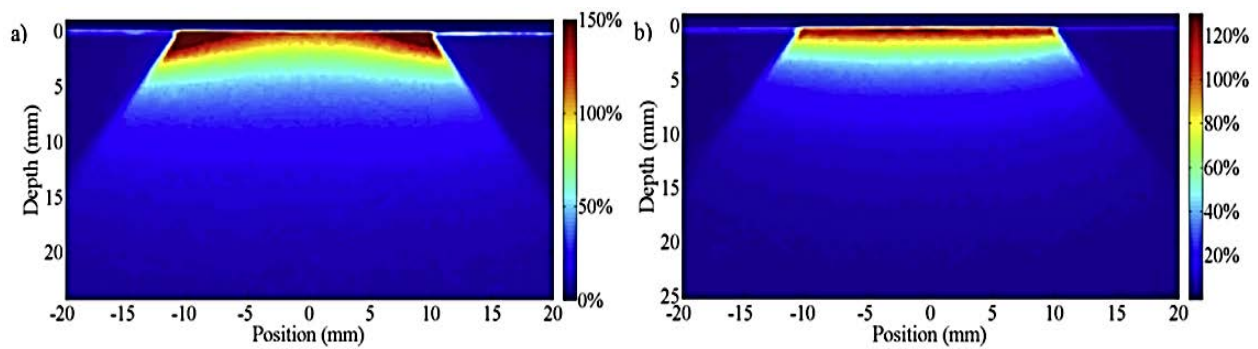


Figure I-27 : Distribution de la dose de l'Intrabeam en utilisant un applicateur plat de 2 cm (a) et de surface (b) [46]

Dans le cas du cancer du sein, la paroi thoracique est protégée par une plaque de tungstène. Cette plaque permet d'atténuer la dose délivrée aux tissus sains comme les vaisseaux coronaires et le cœur pour les tumeurs du sein gauche [42]. Comparativement aux autres méthodes de radiothérapie, cette technique est plus simple et rapide d'application.

En conclusion, cette technique est simple et réalisable avec un appareil mobile et permet de faire une bonne radiothérapie avec des faibles mesures de radioprotection. Dans le cadre de cette thèse, un fantôme équivalent tissu sein a été réalisé. Son utilisation a été validée pour les faisceaux à basse énergie émis par Intrabeam. Cette étude est détaillée dans le chapitre V.

Conclusion

L'objectif de ce chapitre était de rappeler les principales techniques d'irradiation en radiothérapie et le principe de fonctionnement des principaux dosimètres utilisés en radiothérapie. Ces dosimètres permettent seulement de réaliser une mesure ponctuelle (chambres d'ionisation, diodes ou TL) ou bidimensionnelle (films) de la dose. Cela s'avère insuffisant pour assurer le contrôle qualité des nouveaux traitements de radiothérapie telle que la radiothérapie conformationnelle à modulation d'intensité du faisceau d'irradiation (IMRT) et les irradiations en conditions stéréotaxiques.

C'est la raison pour laquelle au cours de ces dernières décennies, de nombreux travaux ont porté sur le développement de systèmes de dosimétrie volumique (dosimétrie 3D) basés sur des gels équivalents-tissus radiosensibles (gels polymères et gels ferreux) à l'intérieur desquels la dose d'irradiation crée des modifications chimiques qui sont observables au moyen de diverses techniques d'imagerie tomographique. Ces méthodes d'analyse reposent sur la mesure de l'atténuation locale dans les régions du gel irradiées, soit d'une onde acoustique [47], soit d'un faisceau de rayons X [48][49], ou de photons visibles [50]. Une autre méthode de dosimétrie 3D, qui paraît mieux adaptée aux contraintes de la dosimétrie clinique et susceptible d'applications immédiates [51][52], est représentée par la dosimétrie par imagerie par résonance magnétique (IRM) sur gel radiosensible.

Au cours de ce travail, nous avons contribué à la mise au point d'un nouveau type de gels ferreux qui présente des propriétés dosimétriques bien adaptées aux besoins de la radiothérapie.

Bibliographie

- [1] A. Laugier, "The first century of radiotherapy in France," *Bull. Acad. Natl. Med.*, vol. 180, no. 1, pp. 143–60, Jan. 1996.
- [2] Blanc D., *Les rayonnements ionisants : Détection, dosimétrie, spectrométrie*, Dunod. Masson, 1997.
- [3] J. Berger, M.J., Coursey, J.S., Zucker, M.A., and Chang, "ESTAR, PSTAR, and ASTAR: Computer Programs for Calculating Stopping-Power and Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions," *Natl. Inst. Stand. Technol.*, vol. version 1., 2005.
- [4] H. A. Enge, *Introduction to nuclear physics*, Addison-We. Reading, Mass, 1966.
- [5] J. Foos and G. Lemaire, *Manuel de radioactivité: à l'usage des utilisateurs*. Formascience, 1995.
- [6] H. E. Johns and J. R. Cunningham, *The physics of radiology*, Fourth edi. Charles C. Thomas, 1983.
- [7] E. B. Podgorsak, *Radiation Physics for Medical Physicists*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010.
- [8] ICRU, *Report 35, Radiation dosimetry : Electron Beams with Energies between 1 and 50 MeV*, vol. 18, no. 2. Bethesda, Maryland, USA, 1984.
- [9] B. B. Rossi, *High Energy Particles*. New Jersey, United States: Prentice Hall (Higher Education Division, Pearson Education), 1952.
- [10] R. D. Evans, *The Atomic Nucleus*. Krieger Publishing Company, 2003.
- [11] C. Boudou, "Dosimétrie pour la radiothérapie en rayonnement synchrotron: calculs Monte-Carlo et gels radiosensibles," Université Joseph Fourier, 2006.
- [12] J. H. Hubbell and S. M. Seltzer, "Tables of X-Ray Mass Attenuation Coefficients and Mass Energy-Absorption Coefficients," Gaithersburg, 2004.
- [13] F. Joffre and L. Pages, "Rapport CEA-R-3655 : Coefficients d'atténuation massique et d'absorption massique en énergie pour les photons de 10 keV à 10 MeV," Saclay, 1968.
- [14] R. S. Caswell, J. J. Coyne, and M. L. Randolph, "Kerma factors of elements and compounds for neutron energies below 30 MeV," *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, vol. 33, no. 11, pp. 1227–1262, Nov. 1982.
- [15] D. Blanc, *Les rayonnements ionisants: détection, dosimétrie, spectrométrie*. Masson, 1997.
- [16] N. V Klassen, K. R. Shortt, J. Seuntjens, and C. K. Ross, "Fricke dosimetry: the difference between G (Fe 3+) for 60 Co gamma-rays and high-energy x-rays," *Phys. Med. Biol.*, vol. 44, no. 7, p. 1609, 1999.
- [17] M. A. Karim, D. E. C. Céline, and G. Régine, "Validation des films EBT3 pour les contrôles en RCMI," in *Journées des L.A.R.D.*, 2013.
- [18] J. Hubert, D. Rossi, and V. Beckendorf, "Radiothérapie conformationnelle," *Progrès en Urol.*, vol. 9, no. 3, pp. 544–551, 1999.
- [19] S. Webb, *The Physics of Conformal Radiotherapy: Advances in Technology*, Institute. Bristol and Philadelphia: CRC Press, 1997.
- [20] J. Thariat *et al.*, "Techniques et innovations en radiothérapie pour le traitement conservateur

des cancers infiltrants localisés de vessie,” *Progrès en Urol.*, vol. 19, no. 2, pp. 85–93, 2009.

- [21] B. Ghaye, M. Wanet, and M. El Hajjam, “Imagerie après radiothérapie de tumeurs thoraciques,” *J. Radiol. Diagnostique Interv.*, vol. 97, no. 4, pp. 461–477, Oct. 2016.
- [22] I. Chauvet, “Contrôle de qualité et mise en oeuvre d’un logiciel de planification inverse pour la radiothérapie conformationnelle avec modulation d’intensité,” Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2004.
- [23] M. Boiron and M. Marty, “Radiothérapie conformationnelle avec modulation d’intensité pour les non-radiothérapeutes,” in *Eurocancer 2003*, JOHN LIBBE., J. L. EUROTTEXT, Ed. 2003, p. pp.7-11.
- [24] I. Barillot, “La radiothérapie par modulation d’intensité dans les cancers gynécologiques : principes et problèmes de définition des volumes,” in *Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique*, 2010.
- [25] D. Peiffert, M.-V. Moreau-Claeys, L. Tournier-Rangeard, S. Huger, and V. Marchesi, “Radiothérapie conformationnelle avec modulation d’intensité des cancers de l’anus,” *Cancer/Radiothérapie*, vol. 15, no. 6–7, pp. 549–554, Oct. 2011.
- [26] M. C. Yang, “Optimisation des plans de traitement en radiothérapie grâce aux dernières techniques de calcul de dose rapide,” Université Paris-Sud, 2014.
- [27] C. Lafond *et al.*, “Quelle RCMI ? Du « step and shoot » au VMAT : point de vue du physicien,” *Cancer/Radiothérapie*, vol. 14, no. 6–7, pp. 539–549, Oct. 2010.
- [28] C. X. Yu, “Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 40, no. 9, pp. 1435–1449, Sep. 1995.
- [29] S. Servagi-Vernat *et al.*, “Apport de la RCMI rotationnelle et de la tomothérapie hélicoïdale dans les cancers pelviens : étude dosimétrique prospective sur 51 patients,” *Cancer/Radiothérapie*, vol. 18, no. 2, pp. 111–118, Mar. 2014.
- [30] T. R. Mackie *et al.*, “Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy,” *Med. Phys.*, vol. 20, no. 6, pp. 1709–1719, Nov. 1993.
- [31] C. Dejean *et al.*, “Tomothérapie hélicoïdale : aspects techniques et applications cliniques,” *Bull. Cancer*, vol. 97, no. 7, pp. 783–789, Jul. 2010.
- [32] K. Yoon *et al.*, “Gated Volumetric-Modulated Arc Therapy vs. Tumor-Tracking CyberKnife Radiotherapy as Stereotactic Body Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma: A Dosimetric Comparison Study Focused on the Impact of Respiratory Motion Managements,” *PLoS One*, vol. 11, no. 11, p. e0166927, Nov. 2016.
- [33] P. Giraud, L. Gras, and L. Berges, “La radiothérapie moderne des cancers des voies aéro-digestives supérieures: quelles avancées pour quels bénéfices?,” *Lett Cancerol*, vol. 20, no. 2, pp. 126–134, 2011.
- [34] J.-B. Dubois, C. Lemanski, M. Gutowski, P. Rouanet, B. Saint-Aubert, and D. Azria, “Débat : pour la radiothérapie peropératoire dans le cancer du sein,” *Cancer/Radiothérapie*, vol. 15, no. 6–7, pp. 450–452, Oct. 2011.
- [35] J.-C. Horiot, J. Bernier, and P.-A. Brioschi, “Radiothérapie intra-opératoire dans le traitement du cancer du sein: Quo Vadis?,” *Rev Med Suisse*, vol. 8, pp. 1094–1099, 2012.
- [36] U. Veronesi *et al.*, “A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated,” *Eur. J. Cancer*, vol. 37, no. 17, pp. 2178–2183,

2001.

- [37] U. Veronesi *et al.*, "Intraoperative Radiation Therapy for Breast Cancer: Technical Notes," *Breast J.*, vol. 9, no. 2, pp. 106–112, Mar. 2003.
- [38] A. S. Beddar *et al.*, "Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 72," *Med. Phys.*, vol. 33, no. 5, pp. 1476–1489, Apr. 2006.
- [39] M. F. Marqa, "Image-guided focal therapies for breast cancer," Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2011.
- [40] N. A. VanderWalde *et al.*, "Phase 2 study of pre-excision single-dose intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancers," *Cancer*, vol. 119, no. 9, pp. 1736–1743, May 2013.
- [41] J. S. Vaidya *et al.*, "TARGeted Intraoperative radiotherapy (TARGIT): An innovative approach to partial-breast irradiation," *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 15, no. 2, pp. 84–91, Apr. 2005.
- [42] J. S. Vaidya, M. Baum, J. S. Tobias, S. Morgan, and D. D'Souza, "The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy (Targit) for early breast cancer," *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 28, no. 4, pp. 447–454, Jun. 2002.
- [43] B. Cutuli, "Radiothérapie des cancers du sein en 2012: quelles stratégies?," *Cancer/Radiothérapie*, vol. 16, no. 5–6, pp. 493–502, Sep. 2012.
- [44] A. Sethi, B. Emami, W. Small, and T. O. Thomas, "Intraoperative Radiotherapy With INTRABEAM: Technical and Dosimetric Considerations," *Front. Oncol.*, vol. 8, Mar. 2018.
- [45] O. Nwankwo, S. Clausen, F. Schneider, and F. Wenz, "A virtual source model of a kilo-voltage radiotherapy device," *Phys. Med. Biol.*, vol. 58, no. 7, pp. 2363–2375, Apr. 2013.
- [46] M. Goubert and L. Parent, "Dosimetric characterization of INTRABEAM® miniature accelerator flat and surface applicators for dermatologic applications," *Phys. Medica*, vol. 31, no. 3, pp. 224–232, May 2015.
- [47] M. L. Mather, A. F. Collings, N. Bajenov, A. K. Whittaker, and C. Baldock, "Ultrasonic absorption in polymer gel dosimeters," *Ultrasonics*, vol. 41, no. 7, pp. 551–559, 2003.
- [48] M.-V. Papoutsaki, T. G. Maris, E. Pappas, A. E. Papadakis, and J. Damilakis, "Dosimetric characteristics of a new polymer gel and their dependence on post-preparation and post-irradiation time: effect on X-ray beam profile measurements," *Phys. Med.*, vol. 29, no. 5, pp. 453–60, 2013.
- [49] T. Schneider, D. Radeck, and J. Šolc, "Development of a New Primary Standard for the Realization of the Absorbed Dose to Water for Electronic Brachytherapy X-ray Sources," *Brachytherapy*, vol. 15, pp. S27–S28, May 2016.
- [50] J. Vandecasteele and Y. De Deene, "Evaluation of radiochromic gel dosimetry and polymer gel dosimetry in a clinical dose verification," *Phys. Med. Biol.*, vol. 58, no. 18, pp. 6241–62, 2013.
- [51] T. Kron, P. Metcalfe, and J. Pope, "Investigation of the tissue equivalence of gels used for NMR dosimetry," *Phys. Med. Biol.*, vol. 38, no. 1, p. 139, 1993.
- [52] J. C. Gore and Y. S. Kang, "Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging," *Phys. Med. Biol.*, vol. 29, no. 10, pp. 1189–1197, Oct. 1984.

Chapitre II :

Principe de la dosimétrie par IRM

La dosimétrie par IRM est basée sur l'étude des variations du signal de résonance qui résultent de l'accroissement des vitesses de relaxation après irradiation d'un milieu détecteur radiosensible [1]. L'analyse du milieu irradié au moyen des techniques de résonance magnétique (RMN) permet la mesure locale des variations du signal de résonance à partir desquelles sont déterminées les distributions de doses produites au cours de l'irradiation. Cette méthode de lecture des gels a été développée par Gore en 1984 [2].

La réalisation d'une dosimétrie volumique par IRM nécessite donc de disposer d'une substance équivalent-tissu présentant une réponse relaxométrique aux radiations ionisantes et d'une méthode d'imagerie quantitative de résonance magnétique, rapide, précise et reproductible, pour obtenir la répartition des isodoses à partir de la mesure des variations locales du signal de résonance à l'intérieur du volume irradié [3].

1. La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

1.1. Principe

Le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN) repose principalement sur l'analyse du noyau d'hydrogène, qui effectue en permanence un mouvement de rotation appelé SPIN. Les charges électriques du proton sont constamment en mouvement créant une force magnétique.

Chaque proton possède donc un faible champ magnétique appelé moment magnétique nucléaire $\vec{\mu}$. La valeur du moment magnétique nucléaire $\vec{\mu}$ est proportionnelle à la valeur de son spin.

Les atomes d'hydrogène ^1H sont très abondants dans les tissus. Il est en effet un composant essentiel de l'eau, des liquides organiques et des graisses. C'est donc des protons d'hydrogène que provient le signal IRM [4].

Le noyau d'hydrogène, quant à lui, est constitué d'un seul proton. Ce proton tourne sur lui-même ce qui lui donne un moment cinétique \vec{J} ($\text{kg}\cdot\text{m}^2\cdot\text{s}^{-1}$) et un moment magnétique nucléaire $\vec{\mu}$ ($\text{N}\cdot\text{m}\cdot\text{T}^{-1}$) (Relation II-1-1-1).

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{J} \quad \text{Relation II-1-1-1}$$

γ est définie comme le rapport gyromagnétique ($\text{C}\cdot\text{kg}^{-1}$). Il est propre à chaque proton.

En absence de champ magnétique externe, les spins s'orientent de manière aléatoire, la résultante est donc nulle. Alors qu'en présence du champ magnétique principale \vec{B}_0 de l'IRM, les spins s'orientent dans la direction du champ magnétique. Néanmoins, ces derniers ne sont pas forcément dans le même sens, la proportion de spin dans le sens de \vec{B}_0 est supérieur (spins parallèles > spin antiparallèles).

Cette différence va être à l'origine du vecteur d'aimantation microscopique \vec{M} , celui-ci est dirigé selon \vec{B}_0 . Les spins des protons tournent alors autour de \vec{B}_0 à une fréquence de rotation F_L qui est propre à chaque noyau (Figure II-1). C'est la fréquence de précession ou fréquence de Larmor (Relation II-1-1-2)[5].

$$\nu_0 = \frac{\gamma B_0}{2\pi}$$

Relation II-1-1-2

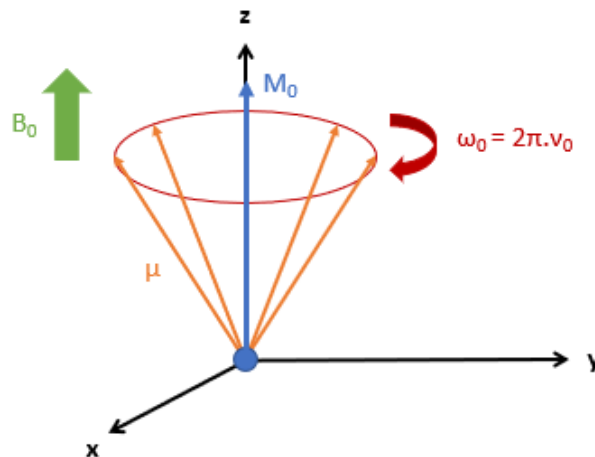


Figure II-28 : Précession, sous l'effet du champ magnétique statique B_0 , des moments magnétiques de spin μ à la vitesse angulaire ω_0

Lorsque que l'on applique aux protons, placés dans le champ magnétique \vec{B}_0 , une onde de radiofréquence RF, il y a un transfert d'énergie qui entraîne la bascule du vecteur d'aimantation microscopique \vec{M} selon un angle α qui dépend de la durée et de l'amplitude de l'impulsion.

Le moment magnétique \vec{M} présente alors 2 composantes :

- ✓ la composante longitudinale \vec{M}_z qui dépend de la différence entre le nombre de spins parallèles et antiparallèles
- ✓ la composante transversale \vec{M}_{xy} qui dépend de la mise en phase plus ou moins complète des spins.

A l'arrêt de l'impulsion d'excitation, le système restitue l'énergie absorbée pour retourner à l'état d'équilibre, c'est la phase de relaxation.

La relaxation peut être décomposée en deux phénomènes :

- ✓ la relaxation longitudinale T_1 ou spin réseau qui correspond au retour au niveau de basse énergie des spins excités
- ✓ la relaxation transversale T_2 ou spin-spin, qui provient du déphasage des spins dû aux hétérogénéités du champ magnétique d'origine moléculaire.

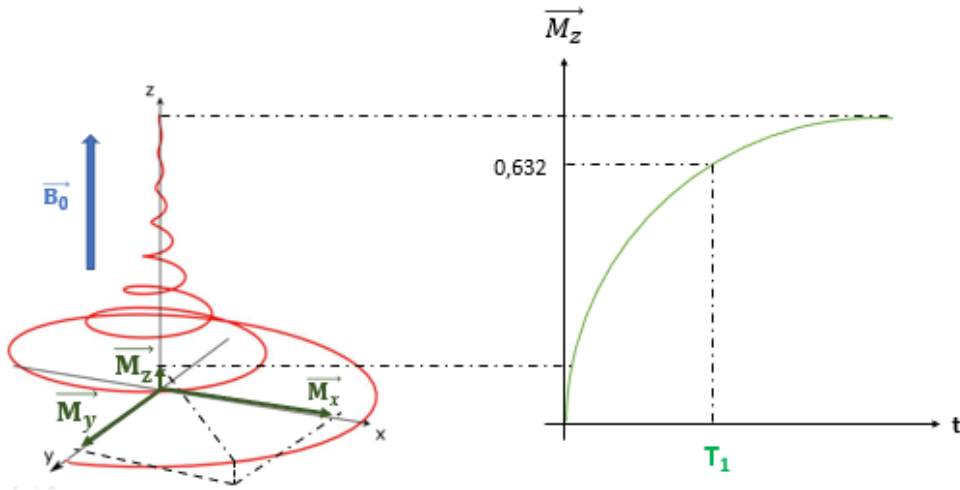


Figure II-29 : Repousse de la composante longitudinale \vec{M}_z en fonction du temps [6].

Le temps de relaxation longitudinale T_1 correspond au temps au bout duquel la composante longitudinale de l'aimantation longitudinale a récupéré 63% de la valeur d'équilibre finale M_0 (Figure II-2). Le temps de relaxation transversale T_2 correspond au temps mis par l'aimantation transversale pour revenir à 37% de sa valeur initiale (Figure II-3).

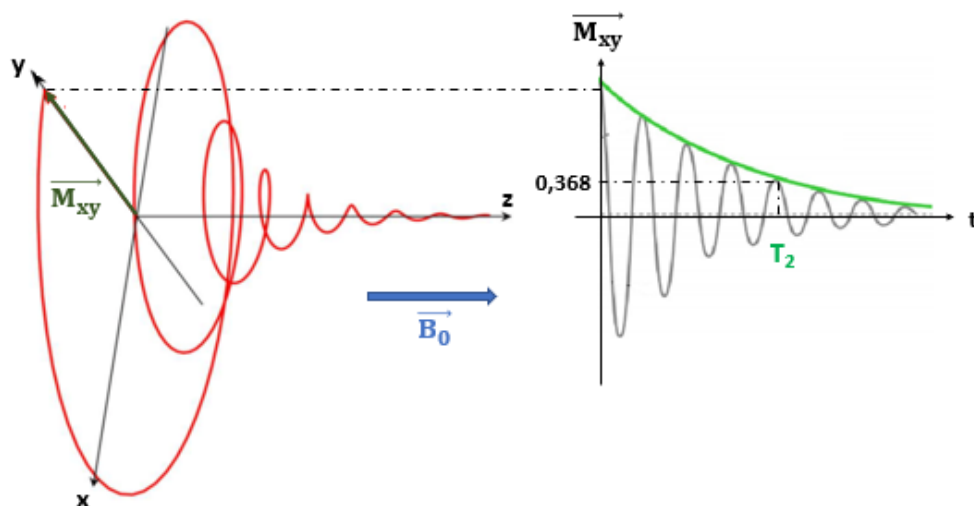


Figure II-30 : Décroissance de la composante transversale \vec{M}_{xy} en fonction du temps [6].

Les variations de la composante transversale \vec{M}_{xy} induit dans une bobine (antenne) un signal d'induction libre ou free induction decay (FID) : c'est le signal RMN (Figure II-3) [6]. A cause des hétérogénéités du champ magnétique \vec{B}_0 (ΔB_0), ce signal RMN décroît plus vite qu'il ne devrait, son amplitude diminue exponentiellement avec une constante de temps T_2^* (s) plus courte que le T_2 (Relation II-1-1-3).

$$M_{tr}(t) = M_0 * e^{(-t/T_2^*)}$$

Relation II-1-1-3

La vitesse de relaxation apparente est telle que :

$$R_2^* = R_2 + \gamma \Delta B_0 \quad \text{Relation II-1-1-4}$$

En champ homogène ($\Delta B_0=0$), la vitesse de relaxation apparente R_2^* est égale à la vitesse de relaxation intrinsèque R_2 (s^{-1}) qui dépend des interactions entre spins (relaxation spin-spin) et dont la valeur augmente sous l'influence de divers facteurs, notamment la viscosité du milieu et la présence de substances paramagnétiques.

La vitesse de relaxation R_1 dépend également de la viscosité du milieu. En outre la présence de substances paramagnétiques dissoutes dans le milieu augmente l'intensité des interactions spin-réseau et par suite augmente la valeur de la vitesse de relaxation longitudinale.

1.2. Signal de résonance

Le signal de RMN est obtenu selon les techniques de RMN pulsée. L'application d'une onde radiofréquence pendant une durée t , très inférieure aux temps de relaxation T_1 et T_2 , fait tourner l'aimantation longitudinale M_0 d'un angle θ dans le plan vertical yOz (Relation II-1-1-5).

$$\theta = \gamma \cdot B_1 \cdot t \quad \text{Relation II-1-1-5}$$

B_1 (T) étant l'intensité de la composante magnétique de l'onde radiofréquence.

A l'arrêt de l'impulsion radiofréquence, l'aimantation transversale entre en précession dans le plan transversal avec la fréquence de Larmor (Figure II-4) et il apparaît dans la bobine de détection, de coefficient d'amplification K , un signal de résonance exponentiellement amorti avec la constante de temps apparente R_2^* (Relation II-1-1-6).

$$S(t) = K \cdot M_0 \cdot \sin \theta \cdot e^{-j\omega_0 t} \cdot e^{-R_2^* t} \quad \text{Relation II-1-1-6}$$

Sa valeur est maximum pour une impulsion $\theta = 90^\circ$ qui amène l'aimantation longitudinale dans le plan transversal.

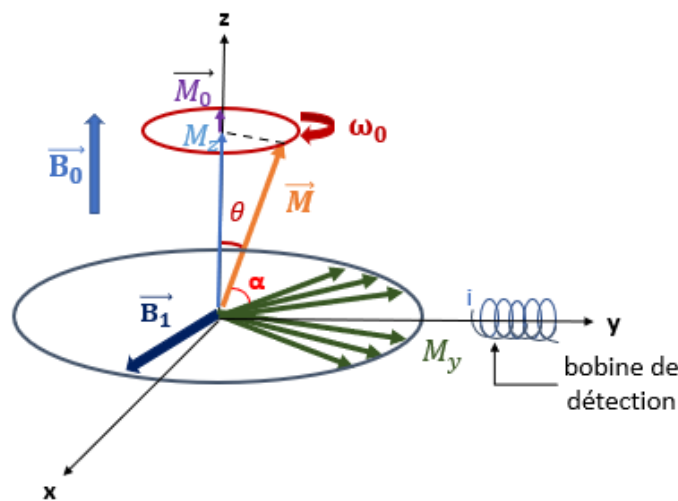


Figure II-31 : Changement d'aimantation du proton \vec{M} dans un champ constant \vec{B}_0 sous l'effet d'un champ magnétique d'excitation \vec{B}_1

2. Imagerie de résonance nucléaire (IRM)

La technique d'IRM permet d'obtenir une image tridimensionnelle de la répartition de l'eau dans le corps d'un patient. Elle est basée sur l'observation de la résonance magnétique nucléaire (RMN) des protons de l'eau contenue dans l'organisme, c'est à dire sur la réponse des noyaux lorsqu'ils sont soumis à un champ magnétique extérieur et à une excitation électromagnétique.

Suite à la découverte du concept de résonance magnétique nucléaire par F. Bloch et E. M. Purcell en 1946, les premiers développements en imagerie par résonance magnétique ont été réalisés dans les années 1970. Les premières images chez l'homme ont été effectuées en 1979.

2.1. Formation de l'image de résonance

Le patient est soumis à un champ magnétique statique. Actuellement, des champs de 0.5 T à 3 T sont couramment utilisés en milieu hospitalier. Un gradient linéaire de champ magnétique est également appliqué et permet l'encodage de l'information spatiale de chaque noyau.

Ensuite, une impulsion radiofréquence est appliquée et la décroissance temporelle d'induction libre des spins nucléaires est mesurée.

Pour obtenir l'image d'une distribution volumique de proton, il convient de connaître la contribution qu'apportent au signal total de résonance les signaux élémentaires issus de chaque élément de volume appelé voxel.

Ainsi par exemple dans le cas d'une distribution plane, l'objet est décomposé en éléments d'objet (pixel) au moyen de gradients magnétiques appliqués selon les deux axes x et y de l'imageur, perpendiculaires à l'axe z portant la direction du champ magnétique statique B_0 (Figure II-5).

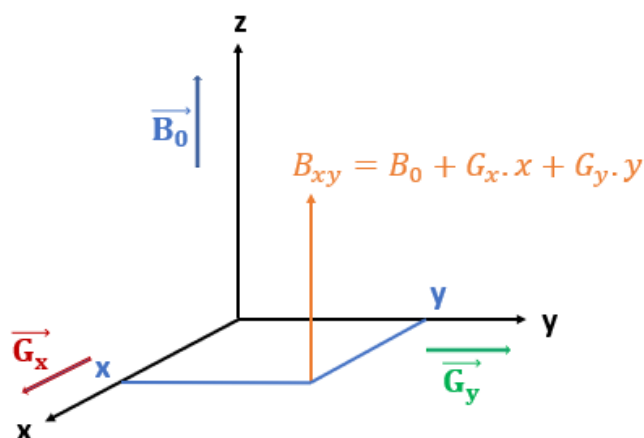


Figure II-32 : Champ magnétique B_{xy} créé sous l'effet du champ magnétique statique B_0 et des gradients magnétiques (G_x, G_y) au niveau d'un pixel de coordonnées (x,y) dans le plan orthogonal à l'axe Ox.

On observe alors au niveau de chaque élément de volume de coordonnées (x,y), un champ magnétique local (B_{xy}) dont l'intensité est donnée par la Relation II-2-1-1.

$$B_{xy} = B_0 + G_x \cdot x + G_y \cdot y \quad \text{Relation II-2-1-1}$$

L'intensité mesurée pour un élément de volume (voxel) est fonction des temps de relaxation du tissu et est proportionnelle à la concentration de l'eau à l'endroit considéré. Ainsi, il est possible d'observer différents tissus et la présence d'altérations (telles que des tumeurs) grâce aux différences de densité et de relaxation de l'eau.

Chaque pixel de la distribution plane possède sa propre fréquence de résonance $\nu_{xy} = \gamma B_{xy} / 2\pi$. Pour une valeur donnée de G_y , appelée gradient de phase, l'application d'une impulsion radiofréquence permet d'obtenir un signal correspondant à une projection du plan selon l'axe Oy. En faisant varier l'intensité du gradient de phase G_y et en appliquant une nouvelle impulsion de radiofréquence, on obtient une nouvelle projection du plan. La même opération répétée N_x fois avec un temps de répétition TR conduit à l'acquisition d'une image de N_x lignes en un temps $N_x \cdot TR$. Pour une image formée au moyen d'un nombre NEX d'acquisitions, la durée totale de l'examen est :

$$TA = N_x \cdot TR \cdot NEX \quad \text{Relation II-2-1-2}$$

Le signal de résonance résultant S est alors la somme des signaux de résonance de fréquence de résonance caractéristique de la position (x,y) de chaque pixel (Relation II-2-1-3).

$$S = \sum S(\nu_{xy}) = \sum K \cdot M_0 \cdot \sin \theta \cdot e^{-j \cdot 2\pi \cdot \nu_{xy} \cdot t} \cdot e^{-R_2^* t} \quad \text{Relation II-2-1-3}$$

L'analyse du signal de résonance par transformée de Fourier bidimensionnelle permet de déduire la position (x,y) dans le plan du pixel en fonction de la valeur de la fréquence ν_{xy} .

Pour la réalisation d'une image tridimensionnelle par IRM, le volume est décomposé en une succession de distributions planes parallèles à l'axe Oz de l'imageur, au moyen d'un gradient magnétique de sélection de coupe G_x . L'image de chaque coupe est obtenue selon le protocole décrit précédemment.

2.2. Les séquences d'acquisition

2.2.1. Généralités

Le temps d'éblouissement de la bobine radiofréquence et la durée de commutation des gradients nécessaires à la formation de l'image ne permettent pas de recueillir le signal dès l'arrêt de l'impulsion radiofréquence θ , mais imposent un délai d'attente entre la fin de l'impulsion et la lecture du signal.

Pendant ce délai, le signal diminue avec la constante de temps R_2^* en raison du déphasage de spin, ce qui altère le rapport signal sur bruit de l'imageur. Ce déphasage peut être partiellement compensé en appliquant au temps TE/2 après l'impulsion θ soit une impulsion radiofréquence de 180° (séquence d'écho de spin) soit un gradient magnétique (séquence d'écho de gradient). Cela permet de réaliser une refocalisation des spins à l'instant TE. L'expression générale du signal mesuré devient alors :

$$S(t) = K \cdot M_0 \cdot \left[\frac{\sin \theta \cdot (1 - e^{-TR \cdot R_1})}{\cos \theta \cdot (1 - e^{-TR \cdot R_1})} \right] \cdot e^{-TR \cdot R_2^*} \quad \text{Relation II-2-2-1}$$

Dans le cas d'une séquence écho de spin, l'impulsion 180° compense les hétérogénéités du champ magnétique statique B_0 et par la suite $R_2^* = R_2$.

Ce signal est fonction de paramètres intrinsèques, tels que l'aimantation M_0 , les vitesses de relaxation longitudinale R_1 et transversale R_2 . Il dépend également de paramètres extrinsèques qui peuvent être fixés par l'utilisateur (θ , TE, TR) ou qui sont propres à l'imageur tels que les hétérogénéités du champ statique ΔB_0 et du champ radiofréquence ΔB_1 ainsi que le coefficient d'amplification K de l'imageur qui dépend de la séquence et du type d'antenne utilisés pour former l'image. Ces paramètres extrinsèques propres à l'imageur ne sont pas connus de l'opérateur et peuvent varier au cours du temps.

2.2.2. Séquences d'impulsions en T_1

Il existe plusieurs séquences permettant la mesure de T_1 . Les plus répandues sont les séquences de type inversion-récupération comme la séquence « *Short TI Inversion Recovery* » (STIR) ou la séquence « *FLuid Attenuated Inversion Recovery* » (FLAIR) mais également les séquences de type écho de gradient comme la séquence « écho de gradient avec destruction de l'aimantation transversale résiduelle » (FLASH). Chacune d'entre elles a ses spécificités [6].

2.2.2.1. SEQUENCE DE TYPE INVERSION-RECUPERATION

La Figure II-6 représente une séquence inversion-récupération. L'inversion-récupération est une technique de préparation de l'aimantation, qui est suivie d'une séquence d'imagerie de type écho de spin dans sa version "standard".

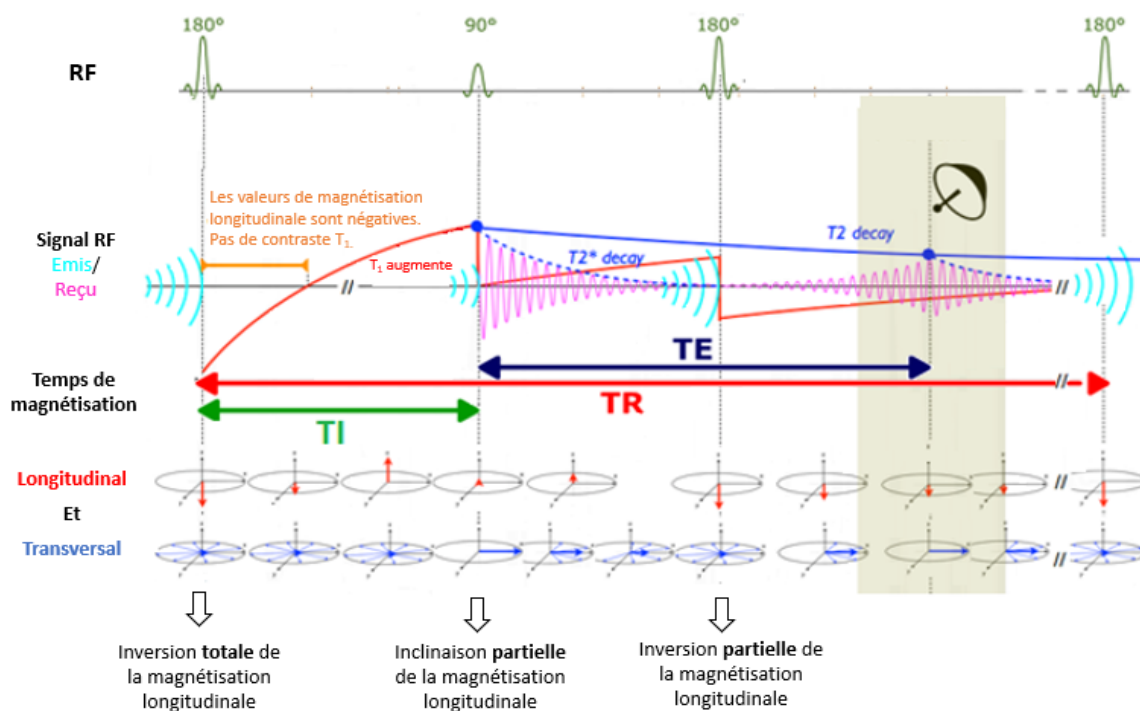


Figure II-33 : Schéma d'une séquence de type inversion-récupération[6]

Une séquence inversion-récupération est composée d'une onde RF de 180° d'inversion qui va faire basculer l'aimantation longitudinale dans la direction opposée (négative). Du fait de la relaxation longitudinale, l'aimantation va croître pour revenir à sa valeur initiale, en passant par la valeur nulle.

Pour mesurer le signal, il faut appliquer une onde RF de 90° pour obtenir une aimantation transversale. On appelle Temps d'Inversion le délai entre l'onde RF de 180° d'inversion et l'onde RF de 90° d'excitation (Figure II-6).

La courbe de décroissance T_1 consécutive à une impulsion de 180° d'inversion passe par l'axe 0. Si l'on fait une impulsion de 90° à ce moment précis, il n'y aura pas de composante longitudinale à basculer et le tissu en question ne donnera pas de signal.

De cette façon, il est possible de supprimer le signal des tissus adipeux en utilisant un T_I très court (env. 150 ms). C'est la séquence « *Short T_I Inversion Recovery* » (STIR). Il est également possible de supprimer les liquides avec un T_I plus élevé (env. 2500 ms). C'est la séquence « *FLuid Attenuated Inversion Recovery* » (FLAIR).

La séquence FLAIR associe une séquence « inversion-récupération » à une séquence « Fast Spin Echo » (FSE). Après le premier écho, la fin du temps de relaxation TR est utilisé pour recueillir un train d'échos qui va servir à remplir d'autres lignes de l'espace K de la même coupe. Du fait de la réduction du nombre de répétitions requises, ceci permet de compléter l'espace K plus rapidement et de réduire le temps d'acquisition de la coupe. Pour cela on applique de nouvelles impulsions de 180°, qui permettent d'obtenir un train d'échos de spin. On annule après chaque écho le codage de phase réalisé et on applique un codage de phase différent pour l'écho suivant (Figure II-7).

Cette séquence permet d'obtenir des vitesses de balayage rapides avec une bonne résolution. Elle permet aussi de supprimer le signal des liquides par une inversion-récupération à un temps d'inversion T_I élevé de manière à avoir un T_I supérieur à la valeur du T_1 des liquides.

Cette suppression de signal peut entraîner une diminution du rapport signal sur bruit (SNR), et donc une perte de la résolution spatiale. De plus, les artefacts dus aux fluides ont tendance à être plus importants. En outre, le temps de balayage est plus long en raison du délai entre les impulsions cumulées, ainsi la durée totale de l'acquisition augmente en conséquence.

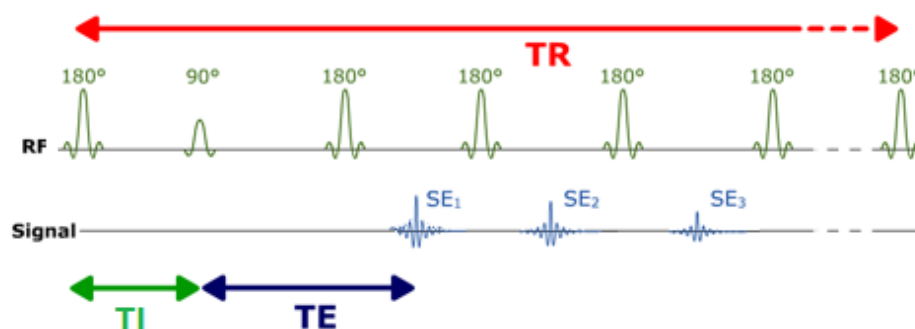


Figure II-34 : Chronogramme de la séquence FLAIR (T_I long) ou de la séquence STIR (T_I court)

La séquence STIR est une séquence d'écho de spin complétée par une impulsion préalable de 180° d'inversion (Figure II-7). Les tissus adipeux présentent un T_1 court. Ainsi en choisissant un T_I court, on

peut supprimer leurs signaux peu sensibles aux hétérogénéités de champ magnétique et aux effets de susceptibilité magnétique en présence de métal. La combinaison de l'inversion-récupération à T_1 court avec des séquences d'écho de spin rapide permet de réduire le temps d'acquisition dans des limites acceptables en pratique clinique.

2.2.2.2. SEQUENCE DE TYPE ECHO DE GRADIENT

La séquence FLASH est une séquence écho gradient avec destruction de l'aimantation transversale résiduelle. La séquence FLASH appartient aux groupes de séquences d'écho de gradient rapide, proposée par A. Haase en 1986 [7]. C'est une séquence d'acquisition rapide dans laquelle l'impulsion de 180° de la séquence d'écho de spin est supprimée, où l'angle de bascule du vecteur d'aimantation macroscopique est inférieur à 90° . Dans cette séquence, l'aimantation transversale résiduelle est annulée pour éviter sa contribution lors de la prochaine excitation (Figure II-8). Un gradient désorientant les aimantations résiduelles, appelé « spoiler », est appliqué en plus du schéma d'écho de gradient de base, à la fin du gradient de lecture. Le signal est alors généré par ce gradient, d'où le nom d'écho de gradient. Cette séquence est nommée FLASH chez Siemens, SPGR chez GE, RF-spoiled chez Toshiba, T_1 -FFE chez Philips.

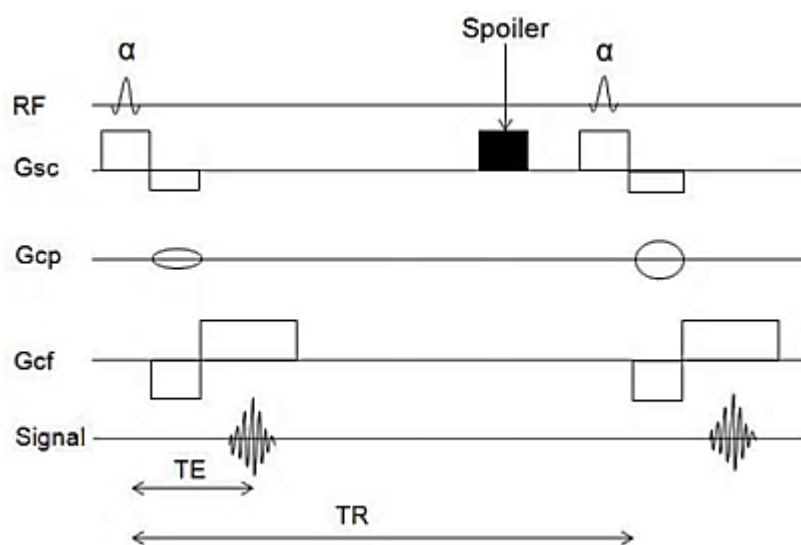


Figure II-35 : Schéma d'une séquence FLASH [8]

Cette suppression de l'impulsion de 180° permet de réduire le TR de façon importante, et par conséquent le temps d'acquisition. Cependant elle nécessite une réduction de l'angle de bascule, qui doit être inférieur à 90° . Si cet angle est très faible, le parcours de la repousse de l'aimantation longitudinale est très faible, de sorte que tous les tissus auront à peu près le même temps de récupérer leur aimantation longitudinale. Le contraste en T_1 sera très faible et la séquence est pondérée en densité de protons. Mais si l'angle de bascule est suffisant, le parcours de la repousse de l'aimantation longitudinale est plus long et cette séquence permet d'obtenir un excellent contraste en T_1 . La séquence est d'autant mieux pondérée en T_1 quand l'angle de bascule est important [9].

Comme en écho de spin rapide, l'acquisition peut se faire en un seul passage (single shot) ou en plusieurs (acquisitions segmentées). Ces acquisitions en écho de gradient ultrarapide permettent d'obtenir des images de bonne qualité. Ces acquisitions ultrarapides permettent également de réaliser des reconstructions 3D en des temps de l'ordre d'une dizaine de minutes.

2.2.3. Séquences d'impulsions en T_2

Il existe plusieurs séquences de pondération T_2 , mais la littérature fait mention de deux principales [10] : la séquence spin-écho et la séquence multi spin-écho.

La Figure II-9 présente une séquence spin-écho (dite séquence de Hahn). Elle est constituée d'une onde RF de 90° pour obtenir une aimantation longitudinale suivie, d'une impulsion de 180° de rephasage à $TE/2$. La lecture du signal est réalisée à TE . Cet enchaînement est répété à chaque intervalle de temps TR .

A chaque répétition, une ligne de l'espace K est remplie, grâce à un codage de phase différent. L'impulsion de rephasage de 180° permet de compenser les hétérogénéités de champ constantes et d'obtenir un écho pondéré en T_2 et non en T_2^* [11].

A partir de deux images enregistrées avec un temps d'écho différent, une carte R_2 peut être calculée. La valeur R_2 dans chaque pixel de la carte R_2 peut ainsi être facilement calculée à partir des intensités de pixels correspondantes dans les différentes images de base pondérées T_2 selon la relation II-2-2-2.

$$R_2 = \frac{1}{TE_2 - TE_1} \cdot \ln\left(\frac{S(TE_1)}{S(TE_2)}\right) \quad \text{Relation II-2-2-2}$$

La décroissance de l'aimantation transversale se fait suivant la constante de temps T_2 de chaque tissu, les hétérogénéités de champ (qui donnent le T_2^*) étant compensées par la bascule de 180° appliquée à $TE/2$ (Figure II-9).

La séquence de Spin Echo T_2 est une séquence Spin Echo pour laquelle les paramètres TR et TE sont optimisés afin de refléter la relaxation T_2 . Lorsque le TR est long (supérieur à 2000 millisecondes), la récupération de l'aimantation longitudinale sera complète et lors de la bascule suivante, l'influence du T_1 sur la magnitude du signal sera minimisée. Associé à un TE long (80 à 140 millisecondes), les différents tissus seront mieux mis en évidence selon leur T_2 . Les tissus à T_2 long vont apparaître en hypersignal à l'inverse des structures à T_2 court qui apparaîtront en hyposignal.

La séquence d'écho de spin en densité de protons a des paramètres TR et TE qui sont optimisés pour minimiser à la fois l'influence du T_2 et du T_1 . Le contraste obtenu sera fonction de la densité en noyaux d'hydrogène. Un TR long (supérieur à 2000 millisecondes), associé à un TE court (10 à 20 millisecondes) permet à la fois de supprimer, de façon relative, l'influence du T_1 et l'effet du T_2 sur la magnitude du signal.

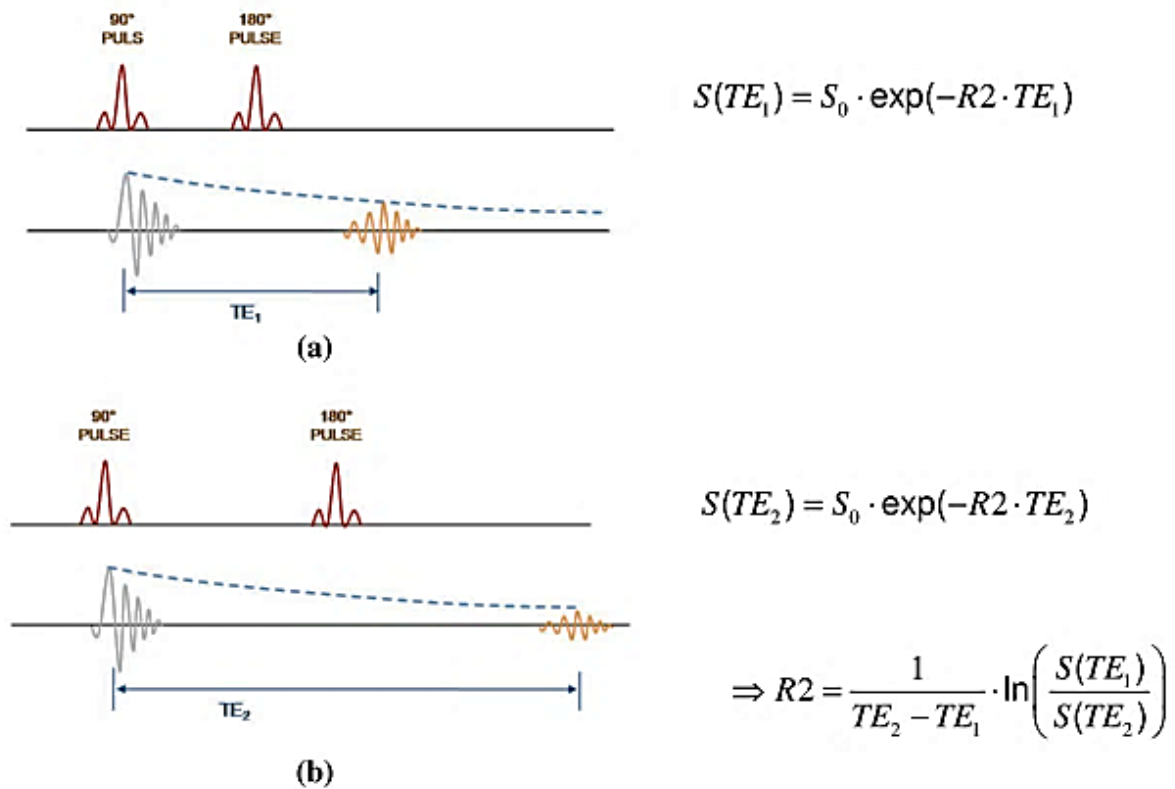


Figure II-36: Schéma de la séquence d'écho de spin [12]

Toutefois, la séquence la plus couramment utilisée est la séquence écho de spin multi-échos, dite de Carr-Purcell-Meiboom-Gil (MSE). Pour un temps d'acquisition identique, cette dernière permet d'obtenir un meilleur rapport signal sur bruit et donc une mesure du T_2 plus précise.

Cette séquence consiste en l'application de plusieurs impulsions de 180° pendant le laps de temps séparant la fin du recueil du premier écho et la fin du temps de répétition. Après chaque impulsion à 180° , un nouvel écho est enregistré, ce qui permet d'obtenir l'image d'une même coupe avec une pondération T_2 différente (Figure II-10). L'intérêt étant que ces images sont obtenues avec un contraste différent. Les séquences les plus utilisées comportent 16 ou 32 échos.

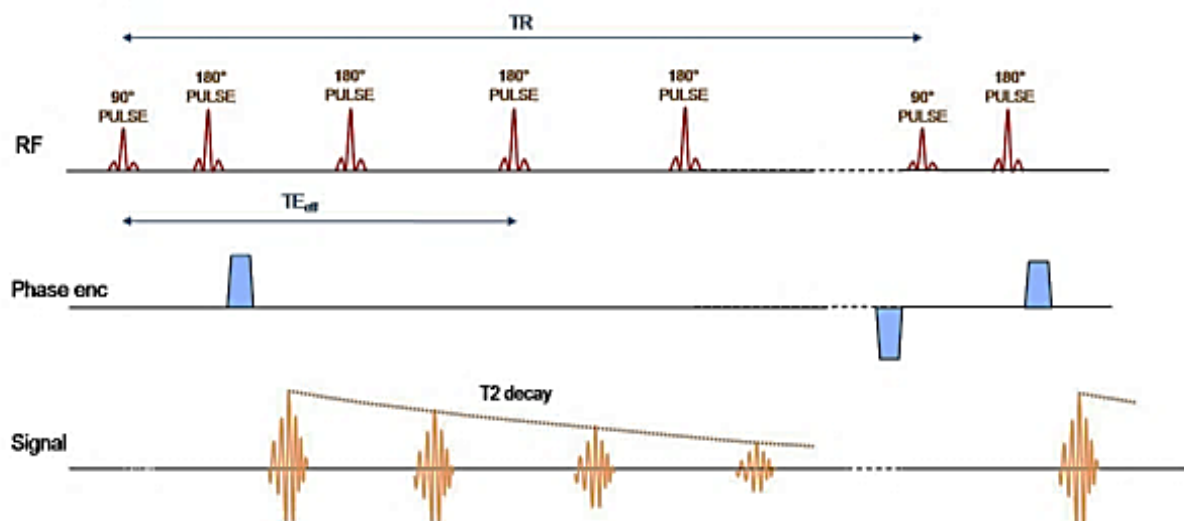


Figure II-37: Séquence multi spin-écho [12]

L'intérêt principal de la séquence MSE réside dans sa vitesse tout en étant peu sensible aux artefacts de susceptibilité magnétique et aux hétérogénéités de champ magnétique.

2.2.4. Mesure et calcul des taux de relaxation

Après les mesures de la vitesse de relaxation, il est nécessaire de procéder à un ajustement de la courbe des valeurs des signaux de résonance afin d'en extraire les valeurs de la vitesse de relaxation [39].

2.2.4.1. MESURE ET CALCUL DE R_1

La mesure des vitesses de relaxation longitudinale, au moyen des procédures classiques utilisées en spectrométrie, nécessite de longues durées d'acquisition (de l'ordre de plusieurs dizaines de minutes).

Dans le cas d'une séquence d'inversion de recouvrement (IR) qu'elle soit FLAIR ou STIR, le signal (S_{IR}) sera de la forme [13] :

$$S_{IR} = K * S_0 * [1 - (1 - \cos \theta) * e^{-T_I * R_1} + e^{-T_R * R_1}] * e^{-T_E * R_2} \quad \text{Relation II-2-2-3}$$

θ représente ici l'angle de bascule de l'impulsion d'inversion et K le coefficient d'amplification.

Ces méthodes de mesures sont assez longues à réaliser et sont donc incompatibles avec les contraintes de l'imagerie clinique. C'est la raison pour laquelle la méthode FLASH a été développée [14].

Dans le cas d'une séquence FLASH, l'intensité du signal de résonance (S_F) décroît en fonction du temps selon l'équation (Relation II-2-2-4).

$$S_F = K * M_0 * \frac{(1 - e^{-T_R * R_1}) \sin \theta}{1 - e^{-T_R * R_1} \cos \theta} * e^{-T_E * R_2} \quad \text{Relation II-2-2-4}$$

θ représente l'angle d'impulsion.

Pour s'affranchir de la valeur de K, qui dépend en partie des caractéristiques de l'imageur, on détermine le rapport des signaux de résonance S_i et S_j de deux régions d'intérêt i et j de l'image :

$$S_i / S_j = \frac{M_{0i} \cdot (1 - E_i)}{M_{0j} \cdot (1 - E_j)} \cdot \frac{1 - E_j \cdot \cos \theta}{1 - E_i \cdot \cos \theta} \cdot \frac{e^{-T_E * R_2^* i}}{e^{-T_E * R_2^* j}} \quad \text{Relation II-2-2-5}$$

Avec $E_{i,j} = e^{-T_R \cdot R_{1i,j}}$

De plus, on s'affranchit de la valeur de R_2^* , qui dépend en particulier des hétérogénéités du champ magnétique statique (Relation II-1-1-4) en considérant le rapport de signaux $S_{i\theta}$ et $S_{j\theta}$ correspondants à deux angles d'impulsion θ_1 et θ_2 différents :

$$A = \frac{S_{i\theta_1} / S_{j\theta_1}}{S_{i\theta_2} / S_{j\theta_2}} = \frac{1 - E_j \cdot \cos \theta_1}{1 - E_i \cdot \cos \theta_1} \cdot \frac{1 - E_i \cdot \cos \theta_2}{1 - E_j \cdot \cos \theta_2} \quad \text{Relation II-2-2-6}$$

La vitesse de relaxation longitudinale R_{1i} de la région d'intérêt i de l'image s'exprime au moyen de la vitesse de relaxation longitudinale R_{1j} d'une région d'intérêt choisie comme référence, de valeur connue ($R_{1j} = R_{1ref}$). On retrouve la Relation II-2-2-7 :

$$R_{1i} = -\frac{1}{TR} \cdot \ln\left(\frac{A-B}{A \cdot \cos \theta_1 - B \cdot \cos \theta_2}\right) \quad \text{Relation II-2-2-7}$$

Avec $B = (1 - E_j \cdot \cos \theta_1) / (1 - E_j \cdot \cos \theta_2)$

Cependant les distorsions des signaux IRM liées aux imperfections de l'imageur conduisent à sous-estimer la valeur des vitesses de relaxation selon la méthode indiquée [15]. Les valeurs réelles des vitesses se déduisent des valeurs mesurées au moyen d'une courbe d'étalonnage, caractéristique de l'imageur, obtenue à partir d'un objet étalon disposé dans le champ de vue de l'imageur. Ces étalons sont composés de 5 tubes de 1 cm de diamètre contenant une solution de chlorure de manganèse à diverses concentrations, de vitesses de relaxation longitudinale et transversales connues (Tableau II-1), déterminées par spectrométrie de RMN [16].

Tableau II-3 : Vitesse de relaxation longitudinale (R_1) et transversale (R_2) des solutions de chlorure de manganèse constituant l'objet étalon.

[MnCl ₂] (μmol/L)	10	50	100	300	1000
R₁ (s⁻¹)	0.45	0.71	1.04	2.31	7.57
R₂ (s⁻¹)	0.77	2.35	4.31	11.76	40

Les fluctuations statistiques du signal entachent d'une incertitude relative $\Delta R_1 / R_1$ la mesure des vitesses de relaxation. D'après la Relation II-2-1-10, l'incertitude relative sur la mesure de R_1 est définie par la Relation II-2-2-8.

$$\Delta R_1 / R_1 = \sum_x (\delta R_1 / \delta x) \cdot dx \quad \text{Relation II-2-2-8}$$

Avec $x = \theta_1, \theta_2, TR, R_{1ref}$

Des études [13][17] ont montré que pour minimiser cette incertitude de mesure, il convient d'utiliser des séquences avec des temps de répétition courts, des impulsions d'angle θ_1 faible et d'angle θ_2 grand et un échantillon de référence de vitesse de relaxation longitudinale élevé. L'incertitude relative $\Delta R_1 / R_1$ est de l'ordre de 5% pour $TR = 200\text{ms}$, $\theta_1 = 15^\circ$; $\theta_2 = 90^\circ$ et $R_{1ref} = 7.57 \text{ s}^{-1}$ [16].

2.2.4.2. MESURE ET CALCUL DE R2

Dans le cas d'une séquence de Carr-Purcell-Meiboom-Gil, au cours d'un TR , n échos soit n images de base sont recueillies. Chacune de ces images est formée de pixels pour lesquels l'intensité du signal de résonance (S_n) décroît en fonction du temps écho selon la Relation II-2-2-9.

$$S_n = K \cdot M_0 \cdot (1 - e^{-TR \cdot R_1}) * e^{-n \cdot TE \cdot R_2} \quad \text{Relation II-2-2-9}$$

K représente la sensibilité de l'antenne utilisée et M_0 correspond à l'intensité du signal en l'absence de relaxation.

Les valeurs de R_2 vont être obtenues par ajustement mathématique d'une courbe de décroissance exponentielle (Figure II-11) avec les valeurs des signaux de résonance (S_n) de la séquence multi-spin échos. Cependant, les fluctuations statistiques des signaux de résonance entachent d'incertitudes la détermination de R_2 . L'erreur E dans l'ajustement mathématique des valeurs mesurées S_n du signal de résonance est donnée par la Relation II-2-2-10 [18].

$$E = \sqrt{\sum_n^N \frac{(S_n^2 - s_n^2)^2}{N-P}} \quad \text{Relation II-2-2-10}$$

Où s_n est la valeur de l'intensité du signal déduite de l'ajustement et $N-P$ le degré de liberté ν de l'ajustement.

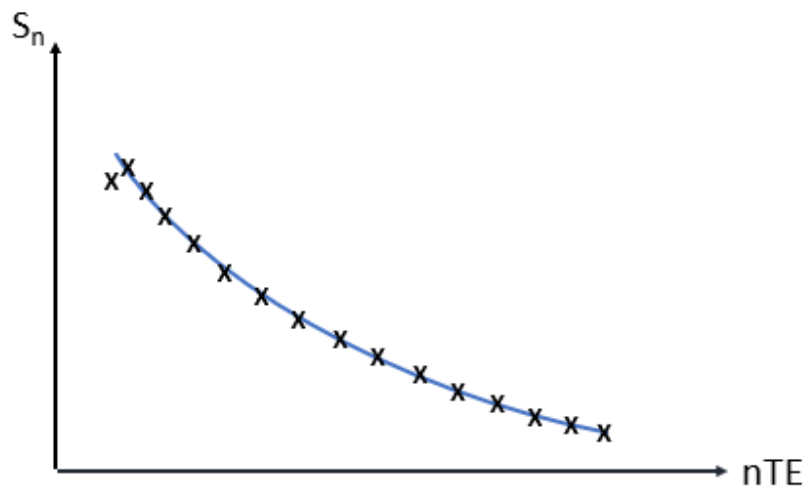


Figure II-38 : Ajustement mathématique d'une courbe de tendance exponentielle avec les valeurs expérimentales des signaux de résonance d'une séquence multi-écho à 16 échos

On réduit l'influence des incertitudes de mesure sur les P paramètres à déterminer en augmentant le nombre N d'échos. Il convient d'accroître le rapport signal sur bruit des différents échos et par la suite d'utiliser un temps de répétition de séquence TR suffisamment long comparé au temps de relaxation longitudinale T_1 ce qui présente l'inconvénient d'accroître la durée de la mesure.

La présence d'échos stimulés résultant de l'imperfection des impulsions de refocalisation (180°) [19], introduit des distorsions des signaux de résonance des deux premiers échos. Ils ne seront donc pas pris en compte dans l'ajustement mathématique (Figure II-11).

Pour des séquences multi-spin-échos à 16 échos, l'incertitude de mesure sur R_2 est de l'ordre de 3 % [16].

Après avoir indiqué les méthodes de mesures utilisées au cours de ce travail pour déterminer les vitesses de relaxation longitudinales et transversales des milieux irradiés, nous allons étudier les différents matériaux dosimétriques susceptibles d'être utilisés en dosimétrie par IRM.

3. Les gels dosimétriques

La dosimétrie par IRM représente une alternative aux techniques de mesures dosimétriques conventionnelles. Elle offre la possibilité de déterminer de manière précise et rapide la distribution de doses à l'intérieur d'un matériau équivalent tissu qui est à la fois détecteur et milieu irradié. Les matériaux utilisés sont des gels rigides qui conservent l'information dosimétrique au cours du temps. Ces informations résultent des modifications physico-chimiques radio-induites.

Contrairement aux techniques dosimétriques conventionnelle, qui nécessitent de placer un détecteur sur le trajet du faisceau, les techniques de dosimétrie par IRM ne perturbent pas le faisceau d'irradiation. Les distributions de doses mesurées à l'intérieur du gel sont équivalentes à celle produites dans les tissus irradiés selon le même protocole d'irradiation.

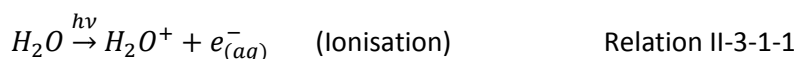
Deux catégories de matériaux radiosensibles sont actuellement développées pour la réalisation d'une dosimétrie 3D par IRM : les gels polymères et les gels ferreux. L'irradiation de ces matériaux conduit à l'oxydation des ions Fe^{2+} pour les gels ferreux et à la polymérisation d'un monomère pour les gels polymères. Ces deux phénomènes conduisent à une augmentation des vitesses de relaxation qui sont proportionnelle à la dose dans un domaine de doses plus ou moins étendu selon les gels.

3.1. Les gels ferreux

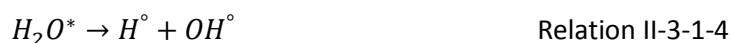
Les gels ferreux sont constitués essentiellement d'une solution radiosensible de Fe^{2+} étudiée et appliquée à la radio-dosimétrie par Fricke en 1929 [20]. Cette solution contient du sulfate de fer FeSO_4 ou du sel de Mohr $\text{Fe}(\text{SO}_4)_2(\text{NH}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et de l'acide sulfurique H_2SO_4 pour maintenir la solution à pH acide afin d'éviter l'auto-oxydation du Fe^{2+} . Un gélifiant organique est ajouté à la solution afin de limiter les phénomènes de diffusion et conserver l'information dosimétrique après l'irradiation. Les gélifiants utilisés sont généralement de la gélatine ou de l'agarose.

L'irradiation des gels ferreux entraîne l'oxydation des ions ferreux Fe^{2+} en ions ferriques Fe^{3+} fortement paramagnétiques. Les espèces chimiques responsables de cette oxydation résultent d'une succession de réactions chimiques radio-induites, qui constituent la phase de radiolyse qui dure quelques nanosecondes [21].

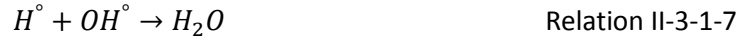
Immédiatement après l'irradiation du milieu les molécules d'eau sont excitées et ionisées selon les réactions suivantes :



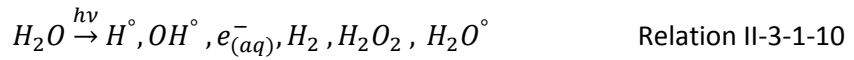
Il s'ensuit une phase de décomposition radicalaire au cours de laquelle l'électron issu de l'ionisation s'entoure de molécules d'eau et devient un électron solvaté $e_{(aq)}^-$. Les molécules d'eau ionisées H_2O^+ et excitées H_2O^* retrouvent leur stabilité par la formation de radicaux H° et OH° :



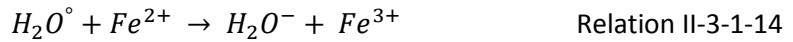
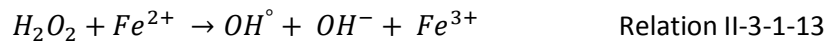
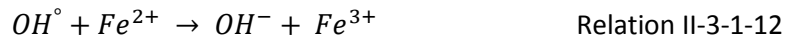
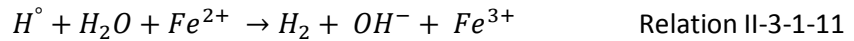
Il intervient ensuite une phase de décomposition au cours de laquelle sont formés des radicaux H° et H_2O° , des molécules d'eau, du dihydrogène et du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 .



Le bilan de la radiolyse de l'eau peut donc être résumé comme suit :



Parmi les espèces ainsi obtenues, seuls les radicaux libres et le peroxyde d'hydrogène contribuent à l'oxydation des ions ferreux selon les mécanismes suivants [22]:



L'ion H_2O^- provenant de cette dernière réaction réagit avec un ion H^+ lié à l'acidité du gel pour donner un peroxyde d'hydrogène H_2O_2 :



Le peroxyde d'hydrogène ainsi formé pourra à son tour oxyder deux ions ferreux selon les mécanismes précédemment décrits.

En raison de leur fort paramagnétisme, les ions ferriques formés dans le milieu par une dose D d'irradiation, provoque une augmentation des vitesses de relaxation R_i des protons selon la relation décrite par Gore [2] :

$$R_i = R_{i_0} + \alpha_i \cdot D \quad \text{Relation II-3-1-16}$$

Pour présenter un réel intérêt en utilisation clinique, les gels doivent posséder une relation effet/dose linéaire sur une gamme de doses la plus étendue possible correspondant au domaine des différentes applications en radiothérapie (0 - 60Gy) avec une sensibilité relaxométrique suffisante pour assurer la détection des faibles doses.

Les données de la littérature (tableau II-2) montrent que le domaine de linéarité de la relation effet/dose est vérifié pour une gamme de dose qui dépend de la nature du gel et des conditions expérimentales. Par exemple, pour les gels d'agarose soumis à un flux d'oxygène constant pendant

leur préparation, le domaine de linéarité effet/dose s'étend sur une gamme de dose plus large pouvant aller jusqu'à 100 Gy.

Les valeurs de sensibilité relaxométrique montrent qu'il est possible de réaliser des mesures de doses en R_2 et en R_1 . Ces valeurs montrent également que les gels d'agarose possèdent une sensibilité relaxométrique supérieure à celles des gels de gélatine. Néanmoins des études ont montré que les gels d'agarose présentent des phénomènes de diffusion plus importants [23].

Les résultats du Tableau II-2 indiquent, par ailleurs, que les propriétés relaxométriques des gels dépendent étroitement des conditions de préparation. Par exemple, la sensibilité relaxométrique augmente avec l'ajout de chlorure de manganèse et lorsque la concentration d'agent gélifiant diminue. Par contre, l'ajout d'acide benzoïque, utilisé habituellement pour augmenter le rendement radiochimique et donc la sensibilité relaxométrique, est sans effet sur la sensibilité des gels de gélatine.

Tableau II-4 : Compositions, caractéristiques relaxométriques (α_i et R_{i0}) et zone de linéarité des gels ferreux [16]

Gel	Composition du gel				α_i ($s^{-1}.Gy^{-1}$)		R_{i0} (s^{-1})		Linéarité (Gy)	Réf.
	Gélifiant (%)	Fe ²⁺ (mM)	acide (mM)	Autres	α_1	α_2	R_{10}	R_{20}		
Agarose	1	1	50	NaCl : 1 mM + O ₂	~	0,185	~	10	0 - 35	[27]
	1,5	0,5	125		0,084	~	1	~	0 - 10	[28]
	1,5	1,5	50	O ₂	0,058	~	1	~	0 - 60	[23]
	3	1,5	50	O ₂	0,051	~	1	~	0 - 60	[23]
	4	1,5	50	O ₂	0,042	~	1	~	0 - 100	[29]
	4	2	50	O ₂	0,045	~	1	~	0 - 100	[29]
PVA	15	0,2	50	Xylenol orange : 0,2mM	0,021	~	1,2	~	0 - 20	[30]
	20	0,2	50		0,022	~	1,4	~	0 - 20	[30]
Gélatine	4	1	50	NaCl : 1 mM + MnCl ₂ : 0,1mM	0,057	~	1,5	~	0 - 40	[13]
	4	1	150		~	0,091	~	2,2	0 - 40	[31]
	4	1	50	NaCl : 1 mM	0,041	~	0,9	~	0 - 60	[32]
	4	1,5	50	Xylenol orange : 1,5mM	0,01	~	1,2	~	0 - 60	[23]
	4	1,5	50	Xylenol orange : 1,5mM	0,01	~	1,2	~	0 - 60	[23]
	1,5	1	50		0,045	~	0,75	~	0 - 50	[33]
	5	1,5	50	acide benzoïque : 1,5mM	0,036	~	1,25	~	0 - 70	[34]
	8	1	150		~	0,082	~	3,8	0 - 40	[31]
	12	1	150		~	0,069	~	6,5	0 - 40	[31]

La présence importante d'eau dans les différents gels ferreux (90 % de la masse totale), leur confère de bonnes propriétés équivalent-tissus. Ils présentent cependant l'inconvénient d'être soumis aux phénomènes de diffusion qui sont dus à l'agitation thermique des particules à l'intérieur du gel : on

parle de mouvement brownien. La migration des ions ferriques, caractérisée par le coefficient de diffusion D (m^2/s), modifie la distribution réelle des isodoses au cours du temps. Cela limite la résolution spatiale des distributions de doses à l'intérieur du gel.

Pour diminuer le coefficient de diffusion des gels, certaines modifications ont été apportées à la composition. L'ajout d'agent chélateur tel que le xylenol orange, l'ajustement de l'acidité et de la concentration en agent gélifiant permettent de mieux contrôler la diffusion [24]. Cependant cette réduction du coefficient de diffusion est souvent obtenue au détriment de la sensibilité relaxométrique et de l'étendue du domaine de linéarité de la relation effet/dose, ce qui limite l'intérêt de ces gels.

Des études récentes montrent que l'utilisation d'agent chélateur tel que le bleu de methylthymol [25] ou l'utilisation de ferricyanure de potassium [26] ont permis d'obtenir une meilleure sensibilité tout en gardant un coefficient de diffusion acceptable. Cependant ces études ont été réalisées par le biais de mesures optiques qui sont plus difficilement réalisable en milieu clinique.

C'est pour cette raison qu'une nouvelle forme de gels dosimétriques ne présentant pas de phénomène de diffusion a été développée. Il s'agit des gels polymères dont nous allons présenter les caractéristiques.

3.2. Les gels polymères

La dosimétrie utilisant les gels polymères est basée sur les processus de polymérisation radicalaire radio-induite d'un monomère (M) distribué uniformément à l'intérieur d'une matrice gélifiée. Ce processus se décompose en trois réactions élémentaires [35].

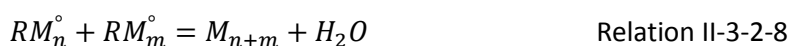
Amorçage : L'irradiation du gel produit des radicaux H° , OH° et H_2O° (R°) par décomposition radiative de l'eau qui réagissent avec le monomère M pour former de nouveaux radicaux RM° :



Propagation : Une succession de réactions chimiques entre les espèces radicalaire RM° et le monomère conduisent à la formation de longues chaînes radicalaires de différentes tailles RM_n° et RM_m° :



Terminaison : La réaction entre deux espèces radicalaires (RM_n° , RM_m° , R°) conduit au phénomène de réticulation du monomère et à l'arrêt du processus de propagation par la formation de macromolécules :



Les macromolécules formées rigidifient le milieu et entraînent une augmentation de sa viscosité. Cela a pour conséquence d'accroître la vitesse de relaxation du gel et cette augmentation est proportionnelle à la dose D déposée dans le matériau selon la Relation II-3-2-9 :

$$R_i = R_{i0} + \alpha_i \cdot D \quad \text{Relation II-3-2-9}$$

Tableau II-5 : Compositions, caractéristiques relaxométriques (α_i et R_{i0}) et zone de linéarité des gels polymères

Gel	Composition du gel (% w/w)	α_i ($s^{-1} \cdot Gy^{-1}$)		R_{i0} (s^{-1})		Linéarité (Gy)	Réf.
		α_1	α_2	R_{10}	R_{20}		
BANANA	agarose acrylamide Bis*	0,015	~	0,4	~	0 - 10 Gy	[36]
		~	0,280	~	9,5		
BANG	5% gélatine 3% acrylamide 3% Bis*	~	0,276	~	1,22	0 - 8 Gy	[37]
		~	~0,2	~	1,5	0 - 10 Gy	[38]
BANG-2	5% gélatine 3% acide acrylique 3% - Bis* 1% NaOH	~	0,335	~	1,453	0 - 10 Gy	[39]
		~	0,383	~	1,65	0 - 6 Gy	[40]
BANG-3	5% gélatine 6% acide méthacrylique 3% Bis* 1% NaOH	~	0,182	~	5,69	0-80 Gy	[41]
		~	~2,40	~	2,82	0 - 15 Gy	[42]
VIPAR	5% gélatine 4% Bis* 4% N-vinylpyrrolidone	~	0,086	~	0,9	2 - 31 Gy	[43]
		~	0.079	~	0.933	10 - 35 Gy	[44]
MAGAS	8% gélatine 5x10-3M acide ascorbique 9% acide methacrylique	~	0,5	~	0,95	0 - 25 Gy	[45]
		~	~0,55	~	1,56	0 - 30 Gy	[35]

PAGAS	8% gélatine 5x10 ⁻³ M acide ascorbique 4,5% acrylamide 4.5% Bis*	~	~0,0076	~	1,57	0 - 200 Gy	[35]
MAGAT	5% gélatine 6% acide méthacrylique THPC**	~	0,716	~	3,695	0 - 10 Gy	[46]
PAGAT	6% gélatine 2.5% acrylamide 2.5% Bis* 5 mM THPS***	~	0,105	~	1,31	0 - 8 Gy	[47]
		~	0.183	~	0,98	0 - 7 Gy	[48]
MAGIC	8% gélatine 1x10 ⁻³ M acide ascorbique 1x10 ⁻⁵ M sulfate de cuivre(II) 1x10 ⁻² M hydroquinone 9% acide methacrylique	~	0.90	~	2,33	0 - 20 Gy	[49]
		~	0,87	~	8,85	0 - 30 Gy	[50]
DEMBIG	7% gélatine 5% DMAEMA**** Bis*	~	0.206	~	3,39	0 - 20 Gy	[51]

*Bis = N,N'- methylene-bis-acrylamide

**THPC = Chlorure de tétrakis(hydroxyméthyl)phosphonium

***THPS = bis[tétrakis(hydroxyméthyl)phosphonium]sulphate

****DMAEMA = 2-(Diméthylamino) ethyl methacrylate

Les résultats de la littérature présentés dans le Tableau II-3, montrent que la sensibilité relaxométrique longitudinale α_1 des gels polymères est très faible [36]. Par contre, la sensibilité relaxométrique transversale α_2 des gels polymères est beaucoup plus élevée ($\alpha_2 = 0.3 \text{ s}^1\text{Gy}^{-1}$) et est très supérieur à celle des gels ferreux ($\alpha_2 = 0.05 \text{ s}^1\text{Gy}^{-1}$).

Tout accroissement de la sensibilité relaxométriques des gels polymères entraîne une réduction du domaine de linéarité de la relation effet/dose qui, comme on le verra dans la quatrième partie de ce chapitre, limite la sensibilité totale de la réponse du gel aux radiations ionisantes.

Cependant les gels de type MAGIC arrive à concilier une bonne sensibilité relaxométrique avec un domaine de linéarité relativement étendu (0 - 30 Gy) mais ils ne permettent toujours pas d'atteindre les 60 Gy obtenus avec les gels ferreux.

Par rapport aux gels ferreux, les gels polymères ne présentent pas de phénomènes de diffusion mais ils présentent cependant diverses contraintes de réalisation, de conditionnement et d'utilisation. En particulier, les gels formés de composés acryliques (acrylamide et N,N'- methylene-bis-acrylamide) doivent être maintenus à l'abri de l'oxygène lors de leur préparation pour éviter d'inhiler la réaction de polymérisation radio-induite et conservés à l'abris des rayonnements UV pour se prémunir d'une polymérisation photo-induite indésirable. Il est donc nécessaire de conditionner les gels dans des

réipients opaques et sous atmosphère inerte. Cependant les recherches sur les gels de type MAGIC ont permis de formuler des gels utilisable sous atmosphère normale [50].

La toxicité élevée des gels polymères, notamment liés à la présence d'acrylamide, est également un facteur contraignant. Les diverses tentatives de modifications apportées à la fabrication des gels polymères dans le but de réduire la toxicité (utilisation de méthacrylate ou de N-vinylpyrrolidone) se sont accompagnées d'une dégradation des propriétés dosimétriques. Ainsi, par exemple, l'utilisation de N-vinylpyrrolidone réduit la sensibilité relaxométrique d'un facteur 2 par rapport à l'emploi d'acrylamide.

La réalisation d'une dosimétrie 3D par IRM requiert des gels dosimétriques présentant une sensibilité relaxométrique élevée et une relation effet/dose linéaire sur une large gamme de doses. Dans le domaine des applications dosimétriques pour les traitements à haut débit de doses, les gels ferreux classiques présentent une relation effet/dose linéaire jusqu'à 60 Gy mais le phénomène de diffusion doit être limité afin que ce type de gel collent aux critères de la dosimétrie. Dans la partie suivante, nous nous intéresserons aux gels ferreux et leur propriété relaxométrique.

3.3. Relaxation et relaxivité des espèces paramagnétiques

3.3.1. Relaxation des protons de l'eau

Les phénomènes de relaxation des protons de l'eau résultent des interactions dipolaires entre les moments magnétiques nucléaires des protons dues au mouvement Brownien des molécules d'eau dans le milieu.

Pour appréhender les phénomènes qui régit la relaxation des protons des molécules d'eau, nous nous focaliserons sur les mécanismes d'interactions dipolaires entre moments magnétiques nucléaires identiques (spins des protons des molécules d'eau). En milieu liquide, ces phénomènes sont dus à l'existence dans ces échantillons de mouvements moléculaires rapides de grandes amplitudes et de nature aléatoire (mouvement Brownien). Parmi ces mouvements on peut citer principalement, les mouvements rotationnels et translationnels des molécules individuelles. Une façon d'expliquer l'origine de cette relaxation, est de considérer que chaque spin « ressent » un champ magnétique fluctuant généré par un voisin qui induit des transitions parmi ses niveaux d'énergie [52].

Pour caractériser le mouvement aléatoire des noyaux, on introduit le temps de corrélation τ_c qui représente le temps moyen pendant lequel le mouvement d'un noyau donné reste influencé par la collision qui lui a donné naissance.

Le temps de corrélation τ_c (s) dépend de la viscosité η (poiseuille) et de la température T (K) du milieu comme l'indique la Relation II-3-3-1 [52]:

$$\tau_c = \eta \cdot \frac{4\pi \cdot a^3}{3 \cdot k_b \cdot T} \quad \text{Relation II-3-3-1}$$

Avec k_b la constante de Boltzmann et a (m) le rayon des molécules assimilées à des sphères.

Souvent les mouvements aléatoires sont décrits par une fonction qu'on appelle fonction de corrélation qui est exprimée par $e^{-|\tau|/\tau_c}$. Sa Transformée de Fourier $J(\omega)$ est définie comme la fonction de densité

spectrale qui exprime la probabilité par unité de temps pour qu'un mouvement aléatoire τ_c présente une pulsation ω (Relation II-3-3-2).

$$J(\omega) = \frac{2\tau_c}{1+\omega^2\tau_c^2} \quad \text{Relation II-3-3-2}$$

A partir de cette relation et pour une fréquence donnée ω , la fonction $J(\omega)$ présente un maximum pour $\tau_c = 1/\omega$. Ce résultat traduit le fait que la probabilité de transition de relaxation induite est maximum lorsque le temps de corrélation τ_c est de l'ordre de $1/\omega$, c'est-à-dire de la période de Larmor.

Les mouvements Browniens peuvent se décomposer en un mouvement de rotation des molécules d'eau sur elles-mêmes et un mouvement de translation les unes par rapport aux autres. Les interactions dipolaires responsables de la relaxation sont de deux types [52] :

- ❖ Les interactions intramoléculaires qui résultent de l'interaction entre deux spins d'une même molécule d'eau. Elles proviennent de la rotation de la molécule dans le milieu et il leur est associé un temps de corrélation τ_c et une densité spectrale de rotation $J_R(\nu)$, représentant la probabilité d'interaction intramoléculaire pour une fréquence ν donnée.
- ❖ Les interactions intermoléculaires entre spins de molécules différentes. Elles sont liées au mouvement de translation entre deux molécules voisines. Il leur correspond un temps de corrélation $\tau_T = 9 \tau_c$ et une densité spectrale de translation $J_T(\nu)$.

En dehors de la viscosité du milieu, d'autres facteurs interviennent dans les processus de relaxation nucléaire, notamment la présence de substances paramagnétiques dans le milieu, qui ont pour effet d'augmenter les vitesses de relaxation.

3.3.2. Relaxation des protons de l'eau en présence de substances paramagnétiques

Une substance paramagnétique est constituée d'atomes dont la couche interne possède un nombre impair d'électrons. L'atome possède alors un moment magnétique électronique dont l'intensité est en moyenne 1000 fois plus élevée que le moment magnétique nucléaire. C'est notamment le cas des ions des métaux de transition (Mn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Gd^{3+} , ...) dont les moments magnétiques sont indiqués dans le Tableau II-4. Ces ions paramagnétiques entraînent une augmentation des vitesses de relaxation longitudinale et transversale des protons, proportionnellement à leur concentration dans la solution [53]. Certains de ces ions, tels que le gadolinium et le fer, sont utilisés comme produits de contraste en IRM.

Tableau II-6 : Moments magnétiques de divers ions paramagnétiques

Ions paramagnétiques	Cu^{2+}	Fe^{2+}	Fe^{3+}	Mn^{2+}	Gd^{3+}
Moment magnétique (Magnéton de Bohr)	2.0	4.9	5.9	5.9	7.9

Les mécanismes de relaxation d'un noyau au voisinage d'un composé paramagnétique ont été décrits par I. Solomon [54] et N. Bloembergen [55]. Ainsi, la vitesse de relaxation d'un spin nucléaire I à proximité d'un spin électronique S est la somme d'une contribution diamagnétique, due à la relaxation

des noyaux en l'absence de composé paramagnétique, et d'une contribution paramagnétique (Relation II-3-3-3).

$$\left(\frac{1}{T_i}\right)_{\text{obs}} = \left(\frac{1}{T_i}\right)_{\text{dia}} + \left(\frac{1}{T_i}\right)_{\text{para}} \quad (i = 1, 2) \quad \text{Relation II-3-3-3}$$

La contribution paramagnétique $(1/T_i)_{\text{para}}$ est désignée sous le terme d'augmentation paramagnétique de relaxation (Paramagnetic Relaxation Enhancement). Elle est liée aux fluctuations temporelles de l'interaction entre le moment magnétique des électrons non appariés de l'ion paramagnétique et le moment magnétique du noyau.

Trois mécanismes peuvent être à l'origine de cette augmentation paramagnétique de relaxation [56]:

- ❖ **un mécanisme de contact** à travers les liaisons, associé à une polarisation de spin de la densité des électrons à l'emplacement du noyau ;
- ❖ **un mécanisme de pseudocontact** à travers l'espace qui correspond à l'interaction dipolaire moyenne entre les moments magnétiques électronique et nucléaire ;
- ❖ **une contribution quadrupolaire** qui est présente uniquement dans le cas de spins nucléaires de nombre quantique supérieur à $\frac{1}{2}$. Celle-ci est liée à l'interaction entre le gradient de champ électrique au voisinage du noyau et le moment électrique quadrupolaire, induit par la répartition non sphérique des charges électriques au niveau du noyau.

Dans le cas d'une interaction avec les protons de l'eau ($I = \frac{1}{2}$), la contribution principale provient d'une interaction entre le spin nucléaire des protons et le spin électronique de l'ion métallique (pseudocontact). Cette interaction d'origine dipolaire diminue rapidement avec la distance r_{M-H} .

Plusieurs facteurs peuvent moduler l'interaction entre les deux spins comme par exemple le temps de corrélation rotationnelle de l'eau liée (τ_R) ou le temps moyen de résidence des molécules d'eau dans la première sphère de coordination (τ_M).

Il existe trois mécanismes de relaxation associés respectivement aux trois sphères d'hydratation du centre métallique :

- ⤴ Le mécanisme de sphère interne (inner-sphere) concerne l'eau en première sphère de coordination, directement liée au centre métallique. Ces molécules d'eau s'échangent avec les molécules libres du solvant, permettant de propager l'augmentation de la vitesse de relaxation au sein de la solution.
- ⤴ Le mécanisme de seconde sphère (second-sphere) qui concerne les molécules d'eau en seconde sphère de coordination. Ces molécules sont le plus souvent liées au centre métallique par des liaisons hydrogènes avec l'eau liée. Son temps de résidence à la surface du complexe est supérieur au temps de diffusion translationnelle de l'eau libre.
- ⤴ Le mécanisme de sphère externe (outer-sphere) concerne les molécules d'eau à proximité du centre métallique. L'interaction entre ces molécules d'eau et le centre paramagnétique est gouvernée uniquement par des phénomènes de diffusion translationnelle.

La représentation schématique de ces mécanismes est donnée Figure II-12.

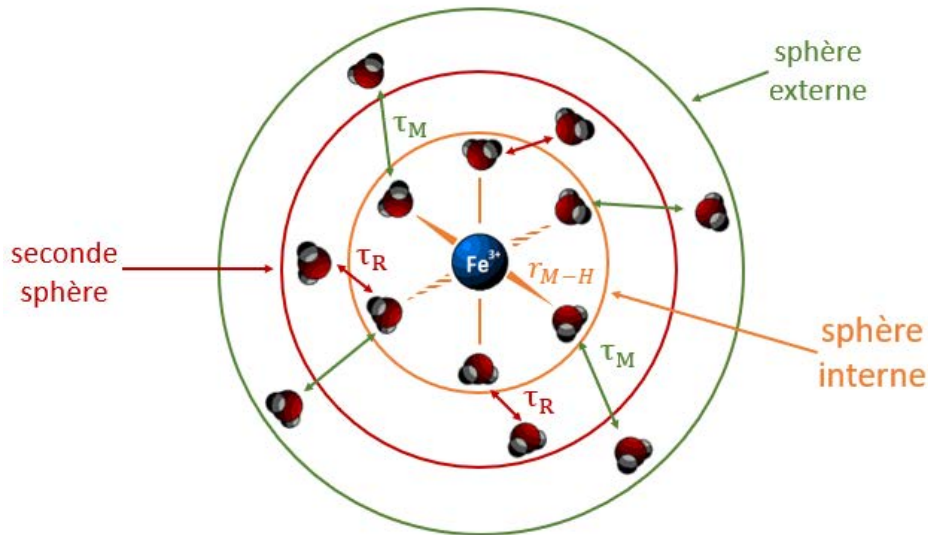


Figure II-39: Représentation schématique d'une solution de Fe^{3+}

La relaxation des protons de l'eau liée est gouvernée par une interaction dipôle-dipôle et une interaction scalaire ou de contact, toutes deux dépendantes du champ magnétique. Le Fe^{3+} formant des liaisons de nature covalente avec l'oxygène de l'eau, les protons se retrouvent éloignés du centre paramagnétique et l'interaction de contact est négligeable.

I. Solomon et N. Bloembergen [54],[55] ont montré que cette augmentation paramagnétique est proportionnelle à la concentration en espèce paramagnétique c .

La relation II-3-3-3 peut donc s'écrire ainsi :

$$\left(\frac{1}{T_i}\right)_{obs} = \left(\frac{1}{T_i}\right)_{dia} + r_i c \quad (i = 1,2) \text{ ou encore } R_i = R_{i0} + r_i \cdot c \quad (i = 1,2) \quad \text{relation II-3-3-3}$$

où r_i est la relaxivité de l'espèce paramagnétique et correspond à son efficacité. La relaxivité est donc définie comme étant la contribution à l'augmentation de la vitesse de relaxation des protons de l'eau apportée par une millimole par litre d'ion paramagnétique.

Ainsi, dans la pratique, la mesure de l'accroissement des vitesses de relaxation des protons ($R_i - R_{i0}$) permet de déterminer la concentration en ion paramagnétique. C'est cette propriété qui est utilisée dans les dosimètres chimiques ferreux pour mesurer la concentration en ions ferriques produit par l'oxydation radio-induite des ions ferreux.

4. Propriétés des gels dosimétriques

4.1. Notion de sensibilité dosimétrique

L'optimisation des protocoles d'irradiation en radiothérapie impose la réalisation d'un contrôle qualité rigoureux des distributions de doses et nécessite de disposer d'un système dosimétrique précis. Nous avons donc cherché à évaluer les incertitudes de mesures de doses en dosimétrie par IRM afin d'estimer la précision de cette technique et de vérifier qu'elle satisfait aux besoins de la radiothérapie.

Nous avons vu précédemment (Relation II-2-2-8) que les fluctuations statistiques du signal de résonance de l'imageur introduisent une incertitude ΔR_i sur la mesure des vitesses de relaxation. D'après les relations II-3-1-16 et II-3-2-9, l'incertitude correspondante sur la détermination de la dose est :

$$\Delta D = [(\frac{\Delta D}{\Delta R_i})^2 \cdot \Delta R_i^2 + (\frac{\Delta D}{\Delta R_{i0}})^2 \cdot \Delta R_{i0}^2]^{1/2} \quad \text{Relation II-4-1-1}$$

L'incertitude relative sur la mesure des vitesses de relaxation sur l'imageur est indépendante de la valeur de R_i [16]. La résolution dosimétrique $\frac{D}{\Delta D}$ est défini par la relation II-4-1-2.

$$\frac{D}{\Delta D} = \sigma_i \cdot (\frac{\Delta R_i}{R_i})^{-1} \quad \text{Relation II-4-1-2}$$

La sensibilité dosimétrique σ_i peut donc être définie comme :

$$\sigma_i = [1 + \frac{2 \cdot R_{i0}}{\alpha_i \cdot D} + 2 \cdot (\frac{R_{i0}}{\alpha_i \cdot D})^2]^{-1/2} \quad \text{Relation II-4-1-3}$$

Elle est fonction de la dose et des caractéristiques α_i et R_{i0} du gel. Pour obtenir une sensibilité dosimétrique élevée (voisine de 1), il convient donc d'utiliser un milieu possédant une faible vitesse de relaxation en l'absence d'irradiation (R_{i0}). De plus, l'utilisation de fortes doses d'irradiation et de matériaux dosimétriques de sensibilité relaxométrique élevée accroît la sensibilité dosimétrique σ_i et par la suite la résolution dosimétrique $D/\Delta D$.

Ainsi les gels ferreux, bien que présentant une sensibilité relaxométrique ($\alpha_2 \sim 0.05 \text{ s}^1 \text{ Gy}^{-1}$) inférieure à celle des gels polymères ($\alpha_2 \sim 0.35 \text{ s}^1 \text{ Gy}^{-1}$), possèdent une sensibilité dosimétrique plus élevée pour les fortes doses d'irradiation (supérieures à 20Gy) du fait du domaine de linéarité plus étendu de la relation effet/dose (Figure II-13). Le résultat inverse s'observe dans le cas des faibles doses compte tenu de la meilleure sensibilité relaxométrique des gels polymères par rapport au gels ferreux.

Dans le cadre des applications usuelles en radiothérapie, la dosimétrie par IRM sur les gels ferreux paraît donc plus avantageuse que celle des polymères.

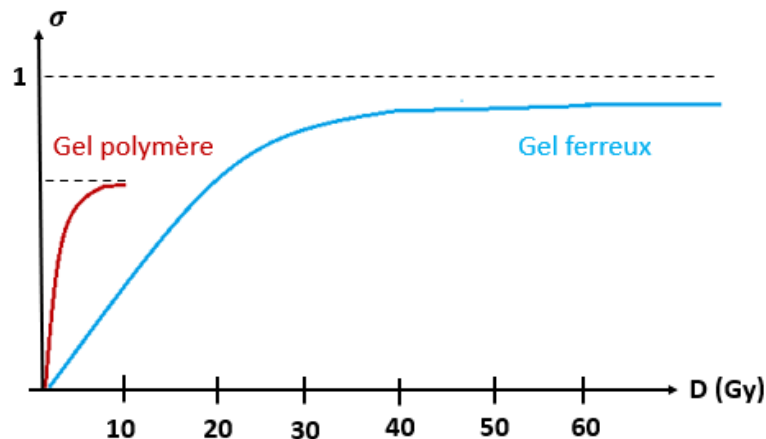


Figure II-40 : Sensibilité dosimétrique des gels ferreux et des gels polymères en fonction de la dose d'irradiation [16]

En pratique, la planification des traitements de radiothérapie est réalisée sur des distributions relatives des isodoses à l'intérieur du volume irradié. Pour cela, on réalise une dosimétrie relative, en normalisant la distribution des isodoses par rapport à une valeur de référence qui peut être, par exemple, la dose maximum. La relation II-4-1-3 permet dans ce cas de définir la sensibilité dosimétrique normalisée σ_N qui tient compte à la fois de la sensibilité relaxométrique du gel et de son domaine de linéarité. La sensibilité dosimétrique normalisée regroupe les propriétés dosimétriques de chaque type de gels et permet de comparer leur résolution dosimétrique respective. Dans le cadre d'une dosimétrie relative, les gels ferreux classiques et les gels polymères possèdent une sensibilité dosimétrique normalisée analogue [16].

D'autres paramètres conditionnent la précision de la détermination des isodoses, notamment les phénomènes de diffusion que nous allons étudier à présent.

4.2. Phénomène de diffusion

L'agitation thermique des ions à l'intérieur du gel (mouvement brownien) est responsable de la diffusion au cours du temps des espèces créées par l'irradiation. Ce phénomène entraîne une modification de la distribution spatiale de leur concentration initiale $c_{ini}(x)$.

Généralement, la variation spatiale de la concentration est modélisée par un modèle de diffusion unidimensionnelle. Après une durée de diffusion t , la distribution des concentrations $c(x,t)$ en ions ferreux est déterminée à partir de la seconde loi de Fick (Relation II-4-2-1) [57,58] :

$$\frac{\partial c(x,t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c(x,t)}{\partial x^2} \quad \text{Relation II-4-2-1}$$

D est le coefficient de diffusion ou diffusivité ($m^2.s^{-1}$) qui est fonction de la taille des particules en mouvement et des propriétés physiques du milieu, notamment sa température et sa viscosité.

La résolution de cette équation peut être faite en utilisant des outils classiques tels que la transformée de Fourier ou la transformée de Laplace, et conduit à une solution qui peut s'écrire comme le produit de convolution (Relation II-4-2-2) [59]:

$$c(x,t) = \Gamma(x,t) * c_{ini}(x) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-x^2/4Dt} * c_{ini}(x) \quad \text{Relation II-4-2-2}$$

Où :

- ✓ $c_{ini}(x) = c(x,0)$ représente la distribution spatiale de la concentration initiale c_{ini} des particules à l'intérieur du gel.
- ✓ $\Gamma(x,t)$ représente la fonction de dispersion, qui est ici, une fonction gaussienne et dont la largeur à mi-hauteur (FMHW) augmente avec le coefficient de diffusion du gel et la durée de diffusion t (Relation II-4-2-3) :

$$FMHW = 4\sqrt{Dt \cdot \ln(2)} \quad \text{Relation II-4-2-3}$$

Des solutions générales de l'équation de diffusion peuvent être obtenues en fonction des conditions initiales et des conditions aux limites. Pour la mesure des coefficients de diffusion dans les gels de dosimétrie, deux cas de figure sont généralement rencontrés :

- ✓ La diffusion se produit dans un milieu infini [24,60]. La diffusion se fait des deux côtés de l'interface. Les ions diffusent du milieu 1 vers le milieu 2 et à l'intérieur du milieu 1 afin de compenser la diminution de la concentration aux abords de l'interface.
- ✓ La diffusion se produit dans un milieu semi-infini [61,62]. La diffusion ne se fait que d'un seul côté de l'interface. Les ions ne diffusent que du milieu 1 vers le milieu 2, le milieu 1 se comporte donc comme un réservoir infini qui garde une concentration constante.

Par la suite, nous ne détaillerons que le modèle de diffusion dans un milieu infini. Ce modèle est celui qui sera utilisé pour la mesure des coefficients de diffusion.

4.2.1 Diffusion dans un milieu infini

En considérant l'interface constituée par une distribution homogène d'ions ferriques de concentration c_{∞} , de vitesse de relaxation transversale $R_{2\infty}$ en contact avec le gel non irradié de vitesse de relaxation transversale R_{20} , la distribution spatiale de la concentration initiale est alors mathématiquement décrite par une fonction échelon de valeur $c_{ini}(x)$ et celle de la vitesse de relaxation transversale initiale est décrite par une fonction $R_{2ini}(x)$ (Figure II-14).

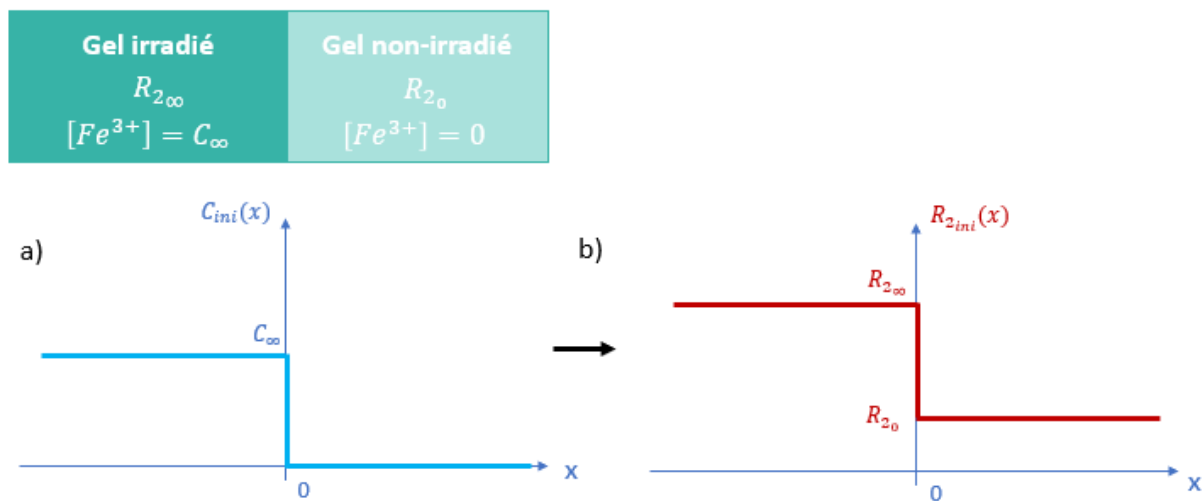


Figure II-41 : Représentation schématique de l'état initial de l'échantillon en concentration c_{ini} (a) et en vitesse de relaxation transversale R_{2ini} (b)

Soit :

$$c_{ini}(x) = c_{\infty} \quad \text{et} \quad R_{2ini}(x) = R_{2\infty} \quad \text{pour } x < 0$$

$$c_{ini}(x) = 0 \quad \text{et} \quad R_{2ini}(x) = R_{2_0} \quad \text{pour } x > 0$$

En notant $\varepsilon(x)$ la fonction échelon unité (ou fonction de Heaviside), on peut écrire ces conditions initiales sous la forme :

$$c_{ini}(x) = c_{\infty} \cdot \varepsilon(-x) \quad \text{et} \quad R_{2ini}(x) = (R_{2\infty} - R_{20}) \cdot \varepsilon(-x) + R_{20}$$

La Figure II-14 montre que l'on peut passer de la distribution spatiale de la vitesse de relaxation transversale initiale R_{2ini} à la distribution spatiale de la concentration initiale c_{ini} par une simple opération de translation. Seule la résolution de Relation II-4-2-2 en concentration sera détaillée ci-dessous.

En explicitant la solution générale donnée par la Relation II-4-2-2 ci-dessus, nous avons :

$$c(x, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-x^2/4Dt} * c_{ini}(x) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \int_{-\infty}^{+\infty} c_{ini}(x-u) \cdot e^{-x^2/4Dt} du \quad \text{Relation II-4-2-4}$$

$$\text{Soit : } c(x, t) = \frac{c_{\infty}}{\sqrt{4\pi Dt}} \int_x^{+\infty} e^{-u^2/4Dt} du \quad \text{Relation II-4-2-5}$$

En faisant le changement de variable $v = u/2\sqrt{Dt}$, on a alors $du = 2\sqrt{Dt} \cdot dv$. L'intégrale ci-dessus s'écrit :

$$c(x, t) = \frac{c_{\infty}}{\sqrt{\pi}} \int_{x/2\sqrt{Dt}}^{+\infty} e^{-v^2} dv \quad \text{Relation II-4-2-6}$$

Il est commode pour écrire la solution, d'introduire les fonctions erreur $\text{erf}(z)$ et $\text{erfc}(z)$ définies par [63]:

$$\text{Erf}(z) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^z e^{-v^2} dv \quad \text{et} \quad \text{Erfc}(z) = 1 - \text{Erf}(z) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_z^{+\infty} e^{-v^2} dv$$

On obtient [59]:

$$c(x, t) = \frac{c_{\infty}}{2} \cdot \text{Erfc}\left(\frac{x}{2\sqrt{Dt}}\right) \quad \text{Relation II-4-2-7}$$

Suite à la remarque faite ci-dessus, on retrouve par extension l'expression de la vitesse de relaxation transversale :

$$R_2(x, t) = \frac{(R_{2\infty} - R_{20})}{2} \cdot \text{Erfc}\left(\frac{x}{2\sqrt{Dt}}\right) + R_{20} \quad \text{Relation II-4-2-8}$$

Il est important de noter à ce stade, que l'expression de la solution générale donnée par la Relation II-4-2-2 et par conséquent, celles données par les relations II-4-2-7 et II-4-2-8 sont basées sur l'hypothèse que la diffusion des particules se fait de façon symétrique des deux côtés de l'interface.

4.2.2 Détermination expérimentale du coefficient de diffusion

Deux approches découlant directement du modèle de diffusion dans un milieu infini vont permettre d'obtenir une estimation du coefficient D.

Pour pouvoir utiliser ce modèle, il faut que la longueur ℓ de l'échantillon (la partie gel irradié de la Figure II-14), soit telle que :

$$\text{Erfc}\left(\frac{\ell}{2\sqrt{Dt}}\right) \approx 2 \quad \text{quand } \ell \rightarrow \infty$$

Compte tenu des propriétés de la fonction erfc, cela revient à avoir $\ell^2 \ll 4Dt$

La première approche se base sur l'ajustement de la fonction $\text{erfc}(z)$ au profil de vitesse de relaxation transversale $R_2(x, t)$ relevé expérimentalement par IRM. Cet ajustement est donné par la relation II-4-2-9 et est illustré sur la Figure II-15.

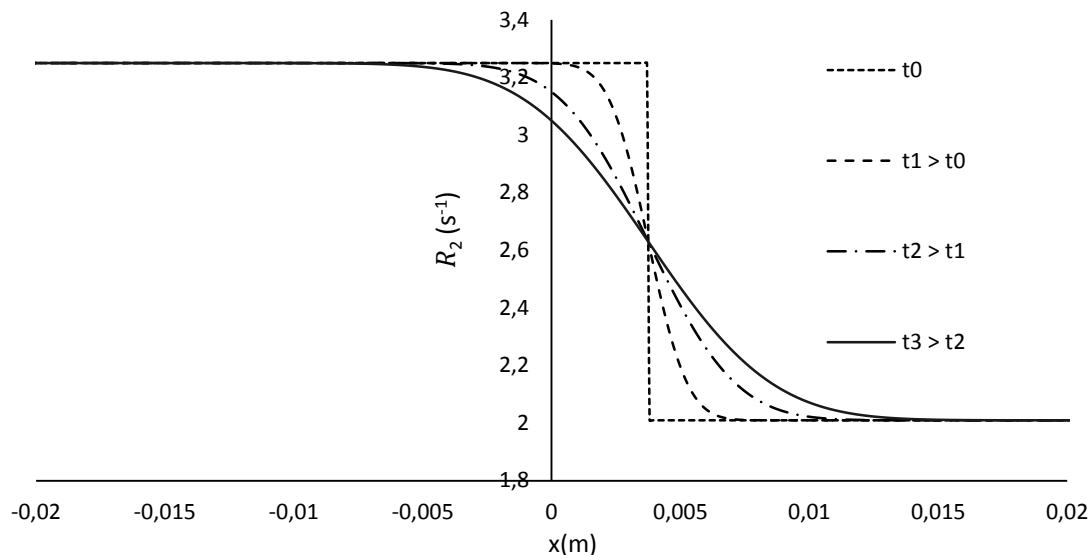


Figure II-42 : Modélisation de l'influence du temps de diffusion sur le profil de vitesse de relaxation transversale $R_2(x, t)$ pour un gel de coefficient de diffusion $D=2.10^{-10}\text{m}^2.\text{s}^{-1}$

En posant $\sigma^2 = 4Dt$, l'ajustement $R_2(x, t) - R_{20}/(R_{2\infty} - R_{20})/2 = \text{Erfc}(x/\sigma)$ est calculé pour différentes valeurs de t. La pente de la courbe $\sigma^2 = f(t)$ donne ainsi une estimation du coefficient D.

La seconde approche se base quant à elle sur la mesure de la quantité de matière qui passe à travers l'interface définie en $x=0$. Cela revient à intégrer les différentes valeurs $c(x, t)$ de l'interface à l'infini. Pour cela, nous allons de nouveau utiliser les propriétés des fonctions erf et erfc.

Nous savons que [63] :

$$\int \text{erf}(x) dx = x \text{erf}(x) + \frac{e^{-x^2}}{\sqrt{\pi}} + \text{cte} \quad \text{Relation II-4-2-9}$$

Donc

$$\int \operatorname{erfc}(x) dx = x \operatorname{erfc}(x) - \frac{e^{-x^2}}{\sqrt{\pi}} + \text{cte} \quad \text{soit} \quad \int_{x=0}^{+\infty} \operatorname{erfc}(x) dx = \frac{1}{\sqrt{\pi}}$$

En faisant le changement de variable $x = y/2\sqrt{Dt}$, il en découle immédiatement que :

$$\int_0^{\infty} \operatorname{erfc}(x) dx = 2 \sqrt{\frac{Dt}{\pi}} \quad \text{Relation II-4-2-10}$$

En introduisant la relation II-4-2-7, la relation II-4-2-11 est obtenue :

$$\int_0^{\infty} c_{(x,t)} dx = c_{\infty} \sqrt{\frac{Dt}{\pi}} \quad \text{Relation II-4-2-11}$$

En multipliant cette grandeur (mol.m^{-2}) par la surface A_e que forme l'interface entre le gel irradié et le gel non-irradié, on retrouve la quantité totale de soluté passée à travers cette interface :

$$M(x, t) = A_e \cdot \int_0^{\infty} c_{(x,t)} dx = c_{\infty} \cdot A_e \sqrt{\frac{Dt}{\pi}} \quad \text{Relation II-4-2-12}$$

En notant $M_{\infty} = c_{\infty} \cdot l \cdot A_e$, la quantité totale de Fe^{3+} présent initialement dans l'échantillon, nous avons :

$$M(x, t) = A_e \cdot \int_0^{\infty} c_{(x,t)} dx = \frac{M_{\infty}}{l} \sqrt{\frac{Dt}{\pi}} = M_{\infty} \sqrt{\frac{Dt}{\pi \cdot l^2}} \quad \text{Relation II-4-2-13}$$

La relation II-4-2-13 sera utilisée pour mesurer le coefficient de diffusion des gels dosimétriques par une méthode spectroscopique qui sera détaillée dans le chapitre III.

Conclusion

L'objet de ce chapitre a été de rappeler les principes de la dosimétrie par IRM et de donner un aperçu des différents gels radiosensibles utilisables en clinique. Afin de comparer leurs propriétés dosimétriques respectives nous avons introduit la notion de sensibilité dosimétrique qui représente un critère objectif de comparaison des gels dosimétrique entre eux.

Malgré l'absence de phénomènes de diffusion, les contraintes d'utilisation et la faible gamme de doses de la relation linéaire effet/dose des gels polymères limitent leur intérêt dans le domaine des applications médicales. A cet égard, l'utilisation des gels ferreux se révèle nettement plus avantageuse sous réserve de pouvoir limiter l'influence de la diffusion des ions ferriques. Les études réalisées au cours de ce travail ont conduit à la mise au point d'un nouveau gel ferreux dont nous allons présenter les propriétés dosimétriques et physiques.

Bibliographie

- [1] L. E. Olsson, A. Fransson, A. Ericsson, and S. Mattsson, "MR imaging of absorbed dose distributions for radiotherapy using ferrous sulphate gels," *Phys. Med. Biol.*, vol. 35, no. 12, pp. 1623–1631, Dec. 1990.
- [2] J. C. Gore and Y. S. Kang, "Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging," *Phys. Med. Biol.*, vol. 29, no. 10, pp. 1189–1197, Oct. 1984.
- [3] D. Gibon, P. Bourel, B. Castelain, X. Marchandise, and J. Rousseau, "Dosimétrie par gels radiosensibles en radiothérapie. Intérêt et méthodes," *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 79, no. 2, pp. 130–139, 2001.
- [4] I. I.-P. Dominique Doyon, Emmanuel-Alain Cabanis, Marie-Thérèse Iba-Zizen Cabanis, Bernard Roger, Jacques Fria, Danièle Pariente, *IRM - Imagerie par résonance magnétique*, 4e édition. Masson, 2004.
- [5] G. J. M. M.L Martin, J.-J. Delpuech, *Practical NMR Spectroscopy*. Beccles, 1980.
- [6] B. Kastler, D. Vetter, Z. Patay, and P. Germain, *Comprendre l'IRM : manuel d'auto-apprentissage*. Elsevier Masson, 2011.
- [7] A. Haase, J. Frahm, D. Matthaei, W. Hänicke, and K.-D. Merboldt, "FLASH imaging: Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses," *J. Magn. Reson.*, vol. 213, no. 2, pp. 533–541, Dec. 2011.
- [8] L. Souris, "Suivi en imagerie par résonance magnétique de la température et des propriétés viscoélastiques des tissus cérébraux dans le cadre des thérapies," Université Paris-Sud, 2011.
- [9] D. W. McRobbie, E. A. Moore, and M. J. Graves, "Acronyms Anonymous II: Gradient Echo," in *MRI from Picture to Proton*, Cambridge: Cambridge University Press, 2017, pp. 207–224.
- [10] P. T. D. Hoa, A. Micheau, G. Gahide, E. Le Bars, *L'IRM pas à pas*. Sauramps Médical, 2008.
- [11] E. L. Hahn, "Spin Echoes," *Phys. Rev.*, vol. 80, no. 4, pp. 580–594, Nov. 1950.
- [12] Y. De Deene, "Review of quantitative MRI principles for gel dosimetry," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 164, no. 1, p. 12033, 2009.
- [13] C. Calmet *et al.*, "MRI dosimetry: a fast quantitative MRI method to determine 3D absorbed dose distributions," *Invest. Radiol.*, vol. 34, no. 3, pp. 236–241, 1999.
- [14] V. Dedieu *et al.*, "Rapid relaxation times measurements by MRI: an in vivo application to contrast agent modeling for muscle fiber types characterization," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 18, no. 10, pp. 1221–1233, Dec. 2000.
- [15] D. Vincensini, V. Dedieu, J. P. Renou, P. Otal, and F. Joffre, "Measurements of extracellular volume fraction and capillary permeability in tissues using dynamic spin-lattice relaxometry: studies in rabbit muscles," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 21, no. 2, pp. 85–93, Feb. 2003.
- [16] D. Gensanne, "Design of a new tissue-equivalent gel : applications to three dimensional dosimetry using Magnetic Resonance Imaging," University Toulouse III Paul Sabatier, 2003.
- [17] V. Emerit, "Etude quantitative des images en imagerie de résonance magnétique nucléaire : détermination rapide in vivo des temps de relaxation tissulaires," Université Paul Sabatier, 1997.

- [18] R. L. Kamman, C. J. G. Bakker, P. van Dijk, G. P. Stomp, A. P. Heiner, and H. J. C. Berendsen, "Multi-exponential relaxation analysis with MR imaging and NMR spectroscopy using fat-water systems," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 5, no. 5, pp. 381–392, Jan. 1987.
- [19] M. Oldham *et al.*, "An investigation into the dosimetry of a nine-field tomotherapy irradiation using BANG-gel dosimetry," *Phys. Med. Biol.*, vol. 43, no. 5, pp. 1113–1132, May 1998.
- [20] H. Fricke and S. Morse, "XIII. The action of X-rays on ferrous sulphate solutions," *London, Edinburgh, Dublin Philos. Mag. J. Sci.*, vol. 7, no. 41, pp. 129–141, Jan. 1929.
- [21] M. Tubiana, J. Dutreix, and A. Wambersie, *Radiobiologie*. Hermann, 1986.
- [22] L. J. Schreiner, "Review of Fricke gel dosimeters," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 3, pp. 9–21, 2004.
- [23] T. V Pedersen, D. R. Olsen, and A. Skretting, "Measurement of the ferric diffusion coefficient in agarose and gelatine gels by utilization of the evolution of a radiation induced edge as reflected in relaxation rate images," *Phys. Med. Biol.*, vol. 42, no. 8, p. 1575, 1997.
- [24] W. I. D. Rae, "Chelator effect on ion diffusion in ferrous-sulfate-doped gelatin gel dosimeters as analyzed by MRI," *Med. Phys.*, vol. 23, no. 1, p. 15, 1996.
- [25] K. I. Penev and K. Mequanint, "Methylthymol blue in Fricke gels," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 573, p. 012030, Jan. 2015.
- [26] J. Šolc, V. Sochor, and V. Spěváček, "Influence of gelling agents on the dosimetric performance of the Turnbull Blue gel dosimeter," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 250, p. 012013, Nov. 2010.
- [27] G. Gambarini, S. Arrigoni, M. C. Cantone, N. Molho, L. Facchielli, and A. E. Sichirollo, "Dose-response curve slope improvement and result reproducibility of ferrous-sulphate-doped gels analysed by NMR imaging," *Phys. Med. Biol.*, vol. 39, no. 4, p. 703, 1994.
- [28] T. Kron, P. Metcalfe, and J. Pope, "Investigation of the tissue equivalence of gels used for NMR dosimetry," *Phys. Med. Biol.*, vol. 38, no. 1, p. 139, 1993.
- [29] A. Chalansonnet, J. L Bonnat, Y. Tricaud, J. L Lefaix, and A. Briguët, "Dosimetry of ⁶⁰Co and ¹⁹²Ir gamma-irradiated agarose gels by proton relaxation time measurement and NMR imaging, in a 0-100 Gy dose range," *Health Phys.*, vol. 72, pp. 708–712, 1997.
- [30] K. C. Chu, K. J. Jordan, J. J. Battista, J. Van Dyk, and B. K. Rutt, "Polyvinyl alcohol-Fricke hydrogel and cryogel: two new gel dosimetry systems with low Fe 3+ diffusion," *Phys. Med. Biol.*, vol. 45, no. 4, p. 955, 2000.
- [31] C. Duzenli, R. Sloboda, and D. Robinson, "A spin-spin relaxation rate investigation of the gelatin ferrous sulphate NMR dosimeter," *Phys. Med. Biol.*, vol. 39, no. 10, p. 1577, 1994.
- [32] L. E. Olsson, S. Petersson, L. Ahlgren, and S. Mattsson, "Ferrous sulphate gels for determination of absorbed dose distributions using MRI technique: basic studies," *Phys. Med. Biol.*, vol. 34, no. 1, pp. 43–52, Jan. 1989.
- [33] J. D. Hazle, L. Hefner, C. E. Nyerick, L. Wilson, and A. L. Boyer, "Dose-response characteristics of a ferrous-sulphate-doped gelatin system for determining radiation absorbed dose distributions by magnetic resonance imaging (Fe MRI)," *Phys. Med. Biol.*, vol. 36, no. 8, pp. 1117–1125, Aug. 1991.
- [34] B. H. Knutsen, A. Skretting, T. P. Hellebust, and D. R. Olsen, "Determination of 3D dose distribution from intracavitary brachytherapy of cervical cancer by MRI of irradiated ferrous sulphate gel," *Radiother. Oncol.*, vol. 43, no. 2, pp. 219–227, May 1997.
- [35] Y. De Deene *et al.*, "A basic study of some normoxic polymer gel dosimeters," *Phys. Med. Biol.*,

vol. 47, no. 19, pp. 3441–3463, 2002.

- [36] M. J. Maryanski, J. C. Gore, R. P. Kennan, and R. J. Schulz, “NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross-linked by ionizing radiation: A new approach to 3D dosimetry by MRI,” *Magn. Reson. Imaging*, vol. 11, no. 2, pp. 253–258, 1993.
- [37] M. J. Maryanski *et al.*, “Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 39, no. 9, p. 1437, 1994.
- [38] Y. De Deene, C. De Wagter, B. Van Duyse, S. Derycke, W. De Neve, and E. Achten, “Three-dimensional dosimetry using polymer gel and magnetic resonance imaging applied to the verification of conformal radiation therapy in head-and-neck cancer,” *Radiother. Oncol.*, vol. 48, no. 3, pp. 283–291, 1998.
- [39] M. J. Maryanski, G. S. Ibbott, P. Eastman, R. J. Schulz, and J. C. Gore, “Radiation therapy dosimetry using magnetic resonance imaging of polymer gels,” *Med. Phys.*, vol. 23, no. 5, pp. 699–705, May 1996.
- [40] G. S. Ibbott *et al.*, “Three-dimensional visualization and measurement of conformal dose distributions using magnetic resonance imaging of bang polymer gel dosimeters,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 38, no. 5, pp. 1097–1103, 1997.
- [41] Y. Watanabe, G. M. Perera, and R. B. Mooij, “Image distortion in MRI-based polymer gel dosimetry of Gamma Knife stereotactic radiosurgery systems,” *Med. Phys.*, vol. 29, no. 5, pp. 797–802, Apr. 2002.
- [42] N. D. MacDougall, M. E. Miquel, D. J. Wilson, S. F. Keevil, and M. A. Smith, “Evaluation of the dosimetric performance of BANG3[®] polymer gel,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, no. 8, pp. 1717–1726, Apr. 2005.
- [43] E. Pappas *et al.*, “Narrow stereotactic beam profile measurements using N -vinylpyrrolidone based polymer gels and magnetic resonance imaging,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 46, no. 3, pp. 783–797, Mar. 2001.
- [44] P. Karaikos *et al.*, “Dose verification of single shot gamma knife applications using VIPAR polymer gel and MRI,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, no. 6, pp. 1235–1250, Mar. 2005.
- [45] A. Venning, B. Healy, K. Nitschke, and C. Baldock, “Investigation of the MAGAS normoxic polymer gel dosimeter with Pyrex glass walls for clinical radiotherapy dosimetry,” *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.*, vol. 555, no. 1–2, pp. 396–402, Dec. 2005.
- [46] N. Razak *et al.*, “Accuracy and Precision of Magat Gel As a Dosimeter,” *Mater. Sci. Res. India*, vol. 12, no. 1, pp. 01–07, Jun. 2015.
- [47] J. Vandecasteele and Y. De Deene, “Evaluation of radiochromic gel dosimetry and polymer gel dosimetry in a clinical dose verification,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 58, no. 18, pp. 6241–62, 2013.
- [48] A. J. Venning, B. Hill, S. Brindha, B. J. Healy, and C. Baldock, “Investigation of the PAGAT polymer gel dosimeter using magnetic resonance imaging,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, no. 16, pp. 3875–3888, Aug. 2005.
- [49] C. Hurley, C. McLucas, G. Pedrazzini, and C. Baldock, “High-resolution gel dosimetry of a HDR brachytherapy source using normoxic polymer gel dosimeters: Preliminary study,” *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.*, vol. 565, no. 2, pp. 801–811, Sep. 2006.
- [50] P. M. Fong, D. C. Keil, M. D. Does, and J. C. Gore, “Polymer gels for magnetic resonance imaging

- of radiation dose distributions at normal room atmosphere.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 46, pp. 3105–3113, 2001.
- [51] B.-T. Hsieh, C.-T. Chiang, P.-H. Hung, C.-H. Kao, and J.-A. Liang, "Preliminary investigation of a new type of propylene based gel dosimeter (DEMBIG)," *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, vol. 288, no. 3, pp. 799–803, Jun. 2011.
 - [52] A. Abragam, *Les principes du magnétisme nucléaire*. Institut National des Sciences et Techn. Nucléaires, 1961.
 - [53] M. B. Podgorsak, "Nuclear magnetic relaxation characterization of irradiated Fricke solution," *Med. Phys.*, vol. 19, no. 1, p. 87, 1992.
 - [54] I. Solomon and N. Bloembergen, "Nuclear Magnetic Interactions in the HF Molecule," *J. Chem. Phys.*, vol. 25, no. 2, pp. 261–266, Aug. 1956.
 - [55] N. Bloembergen and L. O. Morgan, "Proton Relaxation Times in Paramagnetic Solutions. Effects of Electron Spin Relaxation," *J. Chem. Phys.*, vol. 34, no. 3, pp. 842–850, Mar. 1961.
 - [56] G. Vidick, "Applications de la résonance magnétique nucléaire à la chimie des actinides et au retraitement des combustibles nucléaires.," Université de Liège-ULg, Liège, Belgique, 2012.
 - [57] Y. J. Tseng *et al.*, "The role of dose distribution gradient in the observed ferric ion diffusion time scale in MRI-Fricke-infused gel dosimetry.," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 20, no. 6, pp. 495–502, 2002.
 - [58] W. C. Chu and J. Wang, "Exploring the concentration gradient dependency of the ferric ion diffusion effect in MRI-Fricke-infused gel dosimetry," *Phys. Med. Biol.*, vol. 45, no. 12, p. L63, 2000.
 - [59] J. Crank, *The mathematics of diffusion*, Second edi. Oxford university press, 1975.
 - [60] T. Kron, D. Jonas, and J. M. Pope, "Fast T1 imaging of dual gel samples for diffusion measurements in NMR dosimetry gels," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 15, no. 2, pp. 211–221, 1997.
 - [61] B. J. Balcom, T. J. Lees, A. R. Sharp, N. S. Kulkarni, and G. S. Wagner, "Diffusion in Fe(II/III) radiation dosimetry gels measured by magnetic resonance imaging," *Phys. Med. Biol.*, vol. 40, no. 10, p. 1665, 1995.
 - [62] L. N. De Oliveira, F. G. A. Sampaio, M. V. Moreira, and A. de Almeida, "Measurements of the Fe³⁺ diffusion coefficient in Fricke Xylenol gel using optical density measurements," *Appl. Radiat. Isot.*, vol. 90, pp. 241–244, 2014.
 - [63] M. Abramowitz and I. A. Stegun, *Handbook of mathematical functions: with formulas, graphs, and mathematical tables*, vol. 55. Courier Corporation, 1965.

Chapitre III :

Mise au point d'un nouveau type de gel ferreux (EasyDosit)

L'amélioration des modalités de traitement en radiothérapie externe utilisant de nouvelles installations d'irradiation pour l'utilisation de champs de rayonnement complexes conduit à développer de nouvelles méthodes de mesure de dose. Ainsi, les méthodes de mesure tridimensionnelle (3D) de la distribution des doses présentent un grand intérêt pour les services de radiothérapie afin de vérifier les calculs du système de planification du traitement (TPS).

La dosimétrie sur gel est un bon candidat pour les dosimètres 3D. Les deux grandes catégories de gel possèdent leurs avantages et leurs inconvénients :

- Les gels « polymères » ont l'avantage de ne pas diffuser et permettent de mesurer la dose en 3D mais la réponse à la dose n'est pas assez étendue (0-10 Gy) (Chapitre II-3-2) pour répondre pleinement aux besoins.
- Les gels dit « de Fricke » permettent de mesurer la dose en 3D et possèdent une réponse à la dose reproductible sur une large gamme (0-60 Gy) (Chapitre II-3-1). Cependant la diffusion des ions paramagnétiques à l'intérieur de ces gels entraîne une perte de l'information spatiale [1].

Il n'y a actuellement aucun dosimètre sur le marché répondant pleinement aux besoins des évolutions technologiques, il est donc nécessaire de développer un nouveau type de gels de dosimétrie possédant une large zone de linéarité effet/dose mais également une bonne stabilité dans le temps sans perte d'information spatiale.

Pour démarrer, nous avons choisi de partir sur un gel qui utilisera les ions ferreux comme agents radiosensibles et la résonance magnétique comme modalité de lecture.

Ce nouveau matériau devra :

- Être facile à préparer, sans composés toxiques ni déchets et à faible coût ;
- Être facilement coulable ;
- Être facilement démoulable et avoir une compacité suffisante afin d'éviter l'utilisation d'un contenant ;
- Être stable dans le temps ;
- Avoir une linéarité de la relation effet/dose suffisamment étendue
- Avoir un rapport signal sur bruit suffisamment important
- Avoir une diffusion de l'agent radiosensible suffisamment faible pour ne pas interférer avec la mesure

Pour formuler ce nouveau type de gel ferreux, nous avons étudié l'influence de la composition du gel et de sa méthode de préparation sur la sensibilité relaxométrique, la linéarité de la relation effet/dose ainsi que la diffusion afin de déterminer comment obtenir le gel le plus stable possible. Nous avons également observé l'influence de différents composants des gels ferreux sur les propriétés physiques des dosimètres, tels que la densité, la viscosité, les propriétés mécaniques, la température de gélification, le dioxygène dissous afin de comprendre et optimiser l'ensemble du processus de fabrication.

1. Etat de l'art

Les gels ferreux sont constitués essentiellement d'une solution radiosensible dite de Fricke contenant du sel de Mohr ($\text{Fe}(\text{SO}_4)_2(\text{NH}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) et de l'acide sulfurique H_2SO_4 pour maintenir la solution à pH acide afin d'éviter l'auto-oxydation du Fe^{2+} .

L'addition de petites quantités de gélatine à la solution aqueuse de Fricke permet d'augmenter son rendement chimique et par la suite sa sensibilité relaxométrique. Cet effet, également observé en présence d'autres substances organiques, résulte de la formation, sous l'effet des rayonnements, de radicaux libres responsables d'une augmentation du nombre d'oxydation des ions ferreux avec la dose d'irradiation [2,8] qui dépend de la nature de la substance organique utilisée [4-5].

Les composés organiques R-H entrent en compétition avec l'ion ferreux Fe^{2+} pour réagir avec le radical OH° et former des radicaux libres R° :



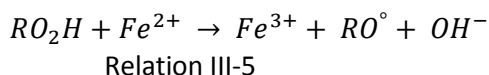
Le radical R° formé réagit avec l'oxygène du milieu pour donner un radical peroxy (RO_2°) qui oxyde un ion ferreux et produit l'ion (RO_2^-) :



L'ion (RO_2^-) forme un peroxyde d'alkyle (RO_2H) par réaction avec les ions hydroniums (H^+) apportés par l'acide sulfurique entrant dans la composition du gel :



Le peroxyde d'alkyle formé oxyde ensuite deux ions ferreux selon les réactions :



Les espèces organiques les plus couramment utilisées dans les gels ferreux sont l'éthanol et l'acide benzoïque qui conduisent à une augmentation du rendement radiochimique [2-4]. Cependant, les résultats de la littérature indiquent que ces substances n'ont pas d'effet significatif sur la sensibilité relaxométrique dans le cas des gels ferreux [4-5], ce qui nous a conduit à envisager d'autres types de substances qui produisent un taux élevé de radicaux sous irradiation.

Hill *et al.* [8] ont utilisé le saccharose pour augmenter le rendement radiochimique et leurs résultats ont montré que cette substance a un effet important sur la sensibilité relaxométrique de gels à base de PVA. Ces résultats encourageants nous ont incités à explorer cette voie et nous avons choisi de tester différentes compositions de gels à base de gélatine et de sucre.

Dans un premier temps, nous avons regardé l'influence de la quantité de gélatine et divers sucres (dextrose, fructose, saccharose) sur la diffusion de colorants (famille des phtaléines) et des ions ferriques dans les différents gels formulés.

2. Mesure spectroscopique de la diffusion

2.1. Constat

Dans la littérature, les différents auteurs déterminent le coefficient de diffusion du fer (III) en effectuant des mesures à différentes températures sur des gels de compositions différentes. Ces auteurs utilisent des modèles mathématiques avec différentes conditions initiales et conditions limites (milieu infini ou milieu semi-infini). Ils utilisent différentes méthodes de résolution (ajustement de la fonction d'erreur complémentaire (ERFC) ou de la fonction d'étalement de bord (Edge Spread Function - ESF) au profil, méthode de la fonction racine carrée inverse, ...) permettant une mesure plus ou moins rapide du coefficient de diffusion.

Les valeurs des coefficients de diffusion trouvés dans la littérature pour les différentes compositions de gel ferreux utilisées aujourd'hui ainsi que les méthodes de résolution utilisées sont énumérées dans le Tableau III-1.

Afin de comparer les différentes valeurs de coefficient de diffusion obtenues par ces auteurs pour ces différentes compositions de gel, les modèles mathématiques de diffusion doivent être identiques à une température de mesure similaire.

Tableau III-7 : Coefficients de diffusion de divers gels de dosimétrie.

Composition et Concentration (mmol.L ⁻¹)	Température	D (10 ⁻¹⁰ m ² /s)	Méthode	Référence
g 4, S 50, Fe ²⁺ 1.5, XO 1.5	22°C	2.25 ± 0.03	$C(x, t) = C_0/2 \times \text{erfc}(\frac{x-x_0}{2\sqrt{Dt}})$ avec $\sigma=\sqrt{2Dt}$	Pedersen et al. [9]
g 4, S 26, Fe ²⁺ 0.2, FA 46, XO 0.2, BA 5	20°C	1.69 ± 0.03		Rae et al. [10]
g 4, S 26, Fe ²⁺ 0.2, XO 0.2, BA 5	10 °C	1.22 ± 0.008		
g 5, S 25, Fe ²⁺ 0.5, XO 0.1	23 °C	2.22 ± 0.14	$C(x, t) = C_0 \times \text{erfc}(\frac{x-x_0}{2\sqrt{Dt}})$ avec $\sigma=\sqrt{2Dt}$	De Oliveira et al. [11]
g 5, S 25, Fe ²⁺ 0.5, XO 0.1	24 °C	2.03 ± 0.08	$C(x, t) = C_0/2 \times \text{erfc}(\frac{x-x_0}{2\sqrt{Dt}})$ Inverse Square Root Function Method (ISQR)	Solc et al. [12]
g 3, a 1.5, S 100, Fe ²⁺ 0.5, XO 0.25	22 °C	0.83 ± 0.3		Kron et al. [13]
g 2, a 1.0, S 200, Fe ²⁺ 0.5, XO 0.2	22 °C	2.5		
a 1, S 50, Fe ²⁺ 1, XO 0.11	NC	3.81 ± 0.08	$C(x, t) = C_0/2 \times \text{erfc}(\frac{x-x_0}{2\sqrt{Dt}})$ avec $\sigma=\sqrt{2Dt}$	Gambarini et al. [14]
a 1, S 50, Fe ²⁺ 1, XO 0.165	NC	2.97 ± 0.08		
a 1, S 25, Fe ²⁺ 0.4, XO 0.2	22 °C	2.69 ± 0.11	Méthode des éléments finis	Baldock et al. [15]
a 1, S 25, Fe ²⁺ 0.4, XO 0.2, Sc 1.5	22 °C	2.58 ± 0.22		

g = gélatine, a = agarose, S = acide sulfurique, XO = xylénol orange, BA = acide benzoïque, FA = formaldéhyde.

De Oliveira et al. [11] ont mesuré l'énergie d'activation nécessaire à la diffusion des ions Fe^{3+} dans une matrice de gélatine. En utilisant l'équation d'Arrhenius, cette énergie d'activation va permettre d'estimer la valeur des coefficients de diffusion à une autre température que celle de mesure et ainsi permettre de faire une comparaison de ces coefficients pour une température identique.

Il existe trois grandes catégories de gel Fricke : les gels à base d'agarose, d'agarose / gélatine et de gélatine.

▲ Les gels à base d'agarose :

Gambarini et al. [14] et *Baldock et al.* [15] ont trouvé des valeurs de coefficient de diffusion comprises entre $2,58 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ et $3,81 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ pour les gels d'agarose (22 °C). *Baldock et al.* ont utilisé un modèle fini où le milieu est borné des deux côtés et *Gambarini et al.* ont utilisé un modèle infini où le milieu n'est pas limité. La composition des deux gels est proche mais la résolution mathématique, les hypothèses et les incertitudes de ces deux modèles ne sont pas les mêmes. Cela peut expliquer la différence entre ces deux séries.

▲ Les gels à base d'agarose et de gélatine :

Kron et al. [13] ont utilisé une approximation analytique basée sur la solution de l'équation de diffusion écrite à partir du modèle infini (équation). Ce modèle utilise la fonction d'erreur complémentaire dont les propriétés impliquent que : (i) tous les profils se croisent à la valeur $(R_{2\infty} + R_{20})/2$ et (ii) $R_{2\infty}$ and R_{20} ne diffèrent pas d'un profil à un autre. Les profils utilisés par Kron avaient une valeur croissante de $R_{2\infty}$ and R_{20} en fonction du temps et les profils ne se croisaient pas. Kron a expliqué que cette variation est due à l'augmentation de la ligne de base due à l'oxydation spontanée de Fer (II). La grande différence entre les deux valeurs de coefficient de diffusion ne peut pas être seulement expliquée par le faible écart de composition. La valeur obtenue pour des gels avec 3 % de gélatine et 1,5 % d'agarose ($0,83 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$) est la valeur la plus faible parmi tous les gels, mais peut être due à l'adéquation des profils avec le modèle utilisé.

▲ Les gels à base de gélatine :

De Oliveira et al. [11] et *Solc et al.* [12] ont trouvé des valeurs de coefficient de diffusion pour des gels à 5 % de gélatine contenant du XO compris entre $1,66 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (20 °C) et $2,03 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (24 °C). *De Oliveira et al.* ont utilisé un modèle semi-infini à 20 °C et *Solc et al.* ont utilisé un modèle infini à 24 °C. *De Oliveira et al.* [26] ont mesuré l'énergie d'activation (0,533 eV) pour la diffusion des ions Fe^{3+} dans une matrice de gélatine. Cette énergie permet de trouver la valeur du coefficient de diffusion à une autre température en utilisant l'équation d'Arrhenius (relation III-7) [16].

$$D(T) = D_0 \cdot e^{-(E/K_B T)} \quad \text{Relation III-7}$$

Le facteur $D_0 = 0,243 \text{ m}^2/\text{s}$ a été trouvé et le coefficient de diffusion mesuré par *Solc et al.* est passé de $2,03 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (24 °C) à $1,63 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (à 20 °C). Le même coefficient de diffusion est obtenu lorsque la température est ajustée pour être identique, et ce même si les modèles sont différents.

Pedersen et al. [9] et *Rae et al.* [10] ont trouvé des valeurs de coefficient de diffusion pour des gels à 4 % de gélatine contenant du XO entre $1,22 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (10 °C) et $2,25 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (22 °C). Ces auteurs ont utilisé le même modèle mais les températures sont différentes. En utilisant l'équation d'Arrhenius et l'énergie d'activation trouvée par *De Oliveira*, le facteur $D_0 = 0,383 \text{ m}^2/\text{s}$ a été trouvé

et le coefficient de diffusion mesuré par *Rae et al.* est passé de $1,22 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (10°C) à $2,57 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (22°C). L'écart restant entre les deux valeurs de coefficient peut s'expliquer par une différence de type de gélatine utilisée.

En effet, la plupart des gélatines proviennent de peaux de porc, d'os de porc et de bovins et peut être préparée par différents procédés de traitement, de traitement acide (gélatine de type A) et alcalin (gélatine de type B). Selon le procédé de fabrication, la gélatine a une longueur de chaîne polypeptidique différente et par conséquent un maillage plus ou moins fin à l'intérieur de la gélatine. La force d'un gel (degré de Bloom) ou de la gélatine donne une ampleur à ce phénomène physique. *Rae et al.* ont utilisé une gélatine 214 Bloom et *Pedersen et al.* n'ont pas communiqué le degré de Bloom de leur gélatine.

Nixon et al. [17] ont montré que la force de Bloom de la gélatine avait un effet sur le coefficient de diffusion. En effet, ils ont observé une augmentation de 10 % du coefficient de diffusion du bleu de méthylène dans des gels contenant des gélatines allant de 200 à 250 Bloom. Ainsi, la différence de température et d'intensité de Bloom peut expliquer la variation entre ces deux valeurs de coefficient de diffusion.

Rae et al. ont proposé un autre gel contenant 4 % de gélatine et de xylénol orange, mais ils ont ajouté du formaldéhyde et ont trouvé une valeur de coefficient de diffusion de $1,69 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ à 20°C . Cette faible diffusion peut être expliquée par la réaction de réticulation entre le formaldéhyde et la gélatine qui réduit le maillage à l'intérieur de la gélatine [18,19] mais qui complique la mise en forme.

Il existe donc de nombreux paramètres qui peuvent influencer la diffusion des ions ferreux dans une matrice contenant de la gélatine tels que la méthode de mesure, le modèle mathématique utilisé, la température, la composition du gel ou le degré bloom de la gélatine.

Dans cette étude, nous allons faire des mesures de coefficient de diffusion à température fixe à l'aide d'une nouvelle méthode spectroscopique. Dans toutes les manipulations, la gélatine utilisée est de la gélatine porcine (270 Bloom, Weishardt International, France).

2.2. Mise en place de la méthode spectroscopique

John E. Crooks [20] décrit un système expérimental facile pour mesurer rapidement les coefficients de diffusion en laboratoire. Ce système est constitué d'un cylindre de gel d'agar formé à l'intérieur d'un tube de verre contenant une solution concentrée du colorant dont la diffusion est mesurée.

Le tube est maintenu à la verticale, sa partie inférieure est ouverte et plongée dans un liquide d'immersion (eau déionisée, acide ou complexant) sous agitation. Au moment de l'immersion le solvant ne contient pas de soluté, et la concentration en soluté va augmenter avec le temps. La diffusion à travers le gel sera en une seule dimension verticalement vers le bas. Le schéma du montage est illustré sur la Figure III-1.

Le tube en verre contenant le gel est un pilulier à paroi épaisse de longueur de tube d'environ 6 cm par 2 cm de diamètre, avec une base d'extrémité plate. Le pilulier est maintenu à la verticale par des pinces et un élévateur va permettre de plonger, à t_0 , le gel dans le liquide d'immersion. Le tout est maintenu à 21°C par le réacteur double paroi relié à un bain thermostaté. Au moment de l'immersion,

la solution ne contient pas d'ions ferriques. Sa concentration augmentera avec le temps. La diffusion à travers le gel est supposée se produire dans une seule dimension, verticalement vers le bas.

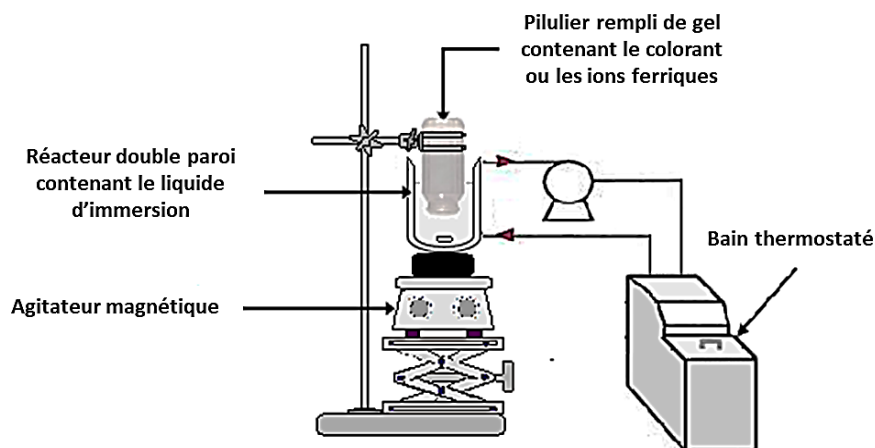


Figure III-43 : Schéma du montage

Dans sa méthode, Crooks a considéré que la diffusion avait eu lieu dans un milieu semi-infini qui reposait sur la modélisation mathématique de la diffusion proposée par Hadgaft [21]. Dans ce cas, le milieu irradié se comporte comme un réservoir infini qui conserve une concentration constante mais, dans cette expérience, le milieu irradié était un milieu fini dont la concentration diminuait avec le temps de diffusion. Le modèle le plus approprié était le modèle de diffusion en milieu infini.

Remarque : Contrairement aux résultats que nous avons publiés [22], qui se basent sur le modèle de la diffusion proposée par Hadgaft, nous avons décidé de ré-étudier ces résultats et de leur appliquer le modèle de diffusion en milieu infini qui est plus en adéquation avec les conditions expérimentales.

Comme nous l'avons montré dans le chapitre II, si $L^2 \ll 4Dt$, la fraction M_T/M_0 , diffusée pendant un temps t est

$$M_T/M_0 = \sqrt{Dt/\pi L^2} \quad \text{Relation III-8}$$

où L est la longueur du cylindre de gel (m), M_0 est la quantité de Fe^{3+} contenue dans le cylindre de gel à t_0 et M_T est la quantité de Fe^{3+} qui a diffusé à l'instant t .

Dans un premier temps, nous avons reproduit la manipulation de Crooks (Bleu de Bromophénol) pour des gels à base de gélatine. Afin de comparer les résultats expérimentaux, le même tampon (acétate de sodium) a été utilisé dans toutes les expériences, en considérant que le pKa des colorants n'est pas modifié par leur immobilisation dans une matrice de gélatine [23].

Le coefficient de diffusion de deux colorants (Bleu de Bromophénol et le Vert de Bromocrésol) a été mesuré dans des matrices constituées de concentrations de gélatine croissantes puis dans des matrices contenant une quantité fixe de gélatine et une quantité croissante de saccharose, de dextrose ou de fructose. Ces essais possèdent l'avantage d'être des mesures directes plutôt facile à réaliser. Ils vont permettre de sélectionner le sucre à utiliser et ainsi diminuer le nombre de manipulations à effectuer avec le fer dont les mesures sont indirectes.

2.3. Mesure sur des colorants

2.3.1. Choix des colorants

Nous avons choisi de mesurer le coefficient de diffusion du Bleu de Bromophénol (BBP) et du Vert de Bromocrésol (VBC). Ces deux colorants font partis de la famille des phtaléines tout comme le xylénol orange (XO), colorant normalement utilisé dans les fantômes utilisant la tomographie en cohérence optique (OCT).

Le bleu de bromophénol (BBP) et le vert de bromocrésol (VBC) (Figure III-2) se différencient par la présence ou l'absence de groupement méthyle en position ortho du bromobenzène. Le xylénol orange est très proche du BBP, les deux bromes étant remplacés par un groupement méthyle et un groupement $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$.

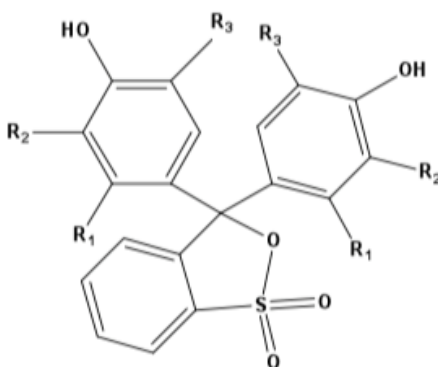


Figure III-44: Formule structurale du BBP ($R_1=\text{H}$; $R_2=\text{Br}$; $R_3=\text{Br}$), du VBC ($R_1=\text{CH}_3$; $R_2=\text{Br}$; $R_3=\text{Br}$) et du Xylénol Orange ($R_1=\text{H}$; $R_2=\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$; $R_3=\text{CH}_3$).

2.3.2. Protocole expérimental

Un pilulier ouvert (6 cm x 2 cm), rempli de 30 ml d'hydrogel gélifié (hauteur 5,5 cm) a été maintenu à l'envers avec l'extrémité ouverte immergée dans 100 ml d'eau distillée agitée. Une première série de gel était composée de gélatine (de 0 à 10 %_{w/w}), d'un tampon ($[\text{CH}_3\text{COOH}] = [\text{CH}_3\text{COONa}] = 0,06 \text{ M}$) et d'un colorant (31,5 mg de BBP ou 63,0 mg de VBC, Hach Lange, France) dans un volume final de 30 ml. A partir des résultats de ces expériences, une deuxième série de gel a été réalisée en ajoutant du sucre (de 0 à 10 %_{w/w}) à la formulation du gel contenant 7 %_{w/w} de gélatine.

A_0 a été déterminée à l'aide de solutions de référence contenant une concentration de colorant de 14,0 mg/L pour le BBP et de 28,0 mg/L pour le VBC, afin d'obtenir une absorbance maximum suffisamment éloignée de la limite de détection (proche de 1.5). Les échantillons ont été prélevés après 1, 5, 10, 20, 30, 40, 55, 70, 90 minutes. Leur absorbance A_T , à 591 et 615 nm, respectivement pour BPB et BCG (Figure III-3), a été mesurée avec un spectrophotomètre Perkin Elmer Lambda 2 contrôlé par le logiciel UV-WinLab.

Les volumes prélevés ont été remis immédiatement dans le bécher après la mesure pour maintenir le volume total constant. Toutes les expériences ont été répétées trois fois.

La fraction M_T/M_0 des espèces diffusées pendant un temps t est calculée en utilisant la relation III-9 :

$$M_T/M_0 = (A_T/A_0)(100/30)(5/250) \quad \text{Relation III-9}$$

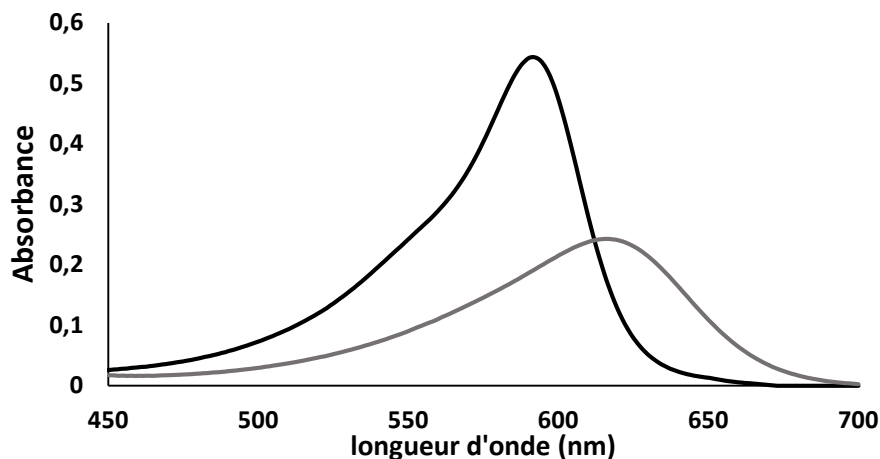


Figure III-45 : Spectre d'absorbance du BBP ($6.5.10^{-6}$ mmol.L $^{-1}$) (trait noir) et du VBC ($7.5.10^{-6}$ mmol.L $^{-1}$) (trait gris)

2.3.3. Effet de la gélatine

Le coefficient de diffusion du BBP et du VBC a été mesuré dans des hydrogels à base de gélatine (2-10 % $_{w/w}$). Comme indiqué sur la Figure III-4, les coefficients de diffusion diminuent en fonction du pourcentage de gélatine.

La valeur du coefficient de diffusion obtenu tend vers une valeur limite de $1,62.10^{-10}$ m 2 s $^{-1}$ pour BBP et de $1,11.10^{-10}$ m 2 s $^{-1}$ pour le VBC correspondant à des gels contenant 10 % $_{w/w}$ de gélatine.

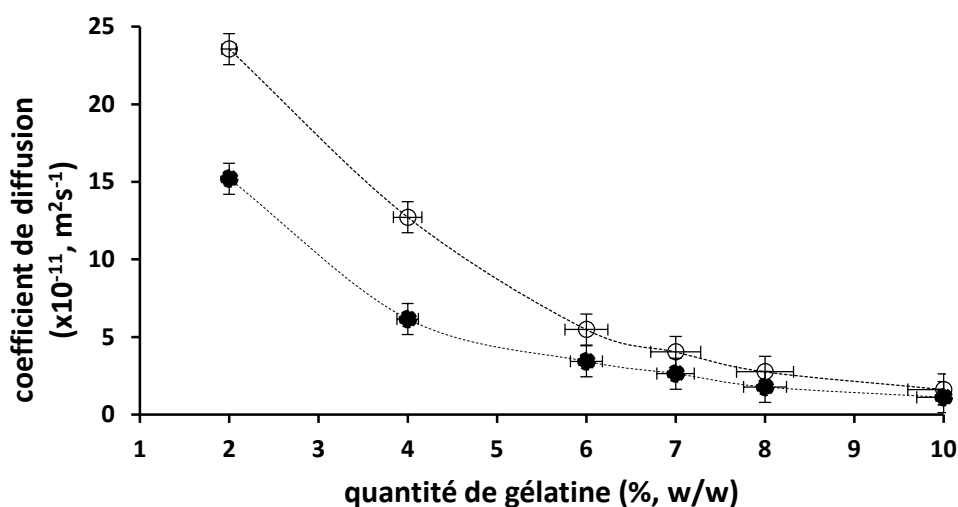


Figure III-46 : Variation du coefficient de diffusion du BBP (cercle vide) et du VBC (cercle plein) en fonction du pourcentage de gélatine (pH 4,5 ; 20 °C). Les barres d'erreur indiquent les intervalles de confiance.

À titre de comparaison, une valeur de coefficient de diffusion de $2,36.10^{-10} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$ a été trouvée dans 2 %_{w/w} de gélatine à 20 °C pour BBP alors que les Crooks indiquaient une valeur de $4,40.10^{-10} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$ dans 2 %_{w/w} d'agar à 25 °C [20]. Cette différence peut s'expliquer par la différence de température entre les deux essais et par la différence de pouvoir gélifiant de l'agar par rapport à la gélatine porcine [24].

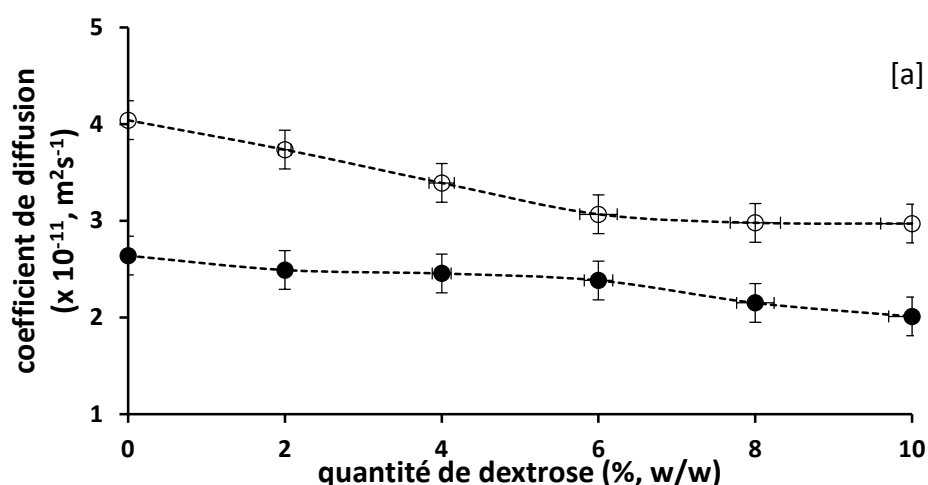
La mobilité réduite du VBC comparée à celle du BBP pourrait être liée à l'encombrement stérique plus important du VBC (Figure III-2). L'écart plus important pour les faibles quantités de gélatine semble confirmer cette hypothèse. En effet, la différence d'encombrement stérique entre deux molécules d'une même famille n'est visible que pour des quantités de gélatine pour lesquelles le maillage entre les chaînes est assez grand pour ralentir une molécule plus que l'autre. Quand ce maillage devient trop fin, les deux molécules sont ralenties de la même manière.

A partir de 7 %_{w/w} de gélatine, l'effet de l'augmentation de la quantité de gélatine sur le coefficient de diffusion s'atténue. En effet, la valeur du coefficient de diffusion pour des gels contenant entre 4 %_{w/w} et 7 %_{w/w}, est divisée par 3.5 alors que pour des gels contenant entre 7 %_{w/w} et 10 %_{w/w}, cette valeur n'est plus divisée que par 2. La sensibilité relaxométrique diminuant lorsque la concentration en gélatine du gel augmente [2-3], une concentration en gélatine supérieure à 7 %_{w/w} ne serait plus assez bénéfique. La valeur du coefficient de diffusion pour les gels contenant 7 %_{w/w} de gélatine est de $2,64.10^{-11} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$ pour VBC et de $4,04.10^{-11} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$ pour le BBP. Pour tenter de continuer de diminuer le coefficient de diffusion, nous allons ajouter différents composés de la famille des sucres à ces gels contenant 7 %_{w/w} de gélatine.

2.3.4. Effet de différents sucres

Pour ces expériences, nous sommes partis d'un hydrogel contenant 7 %_{w/w} de gélatine dans lequel nous avons ajouté entre 2 %_{w/w} et 10 %_{w/w} de composés de la famille des sucres. Les effets de deux monosaccharides, tels que le glucose et le fructose, et d'un disaccharide, tel que le saccharose, ont été contrôlés.

Cette étude va permettre de vérifier l'effet de ces sucres sur les valeurs du coefficient de diffusion du BBP et du VBC en fonction de la concentration et de la structure moléculaire du sucre ajouté.



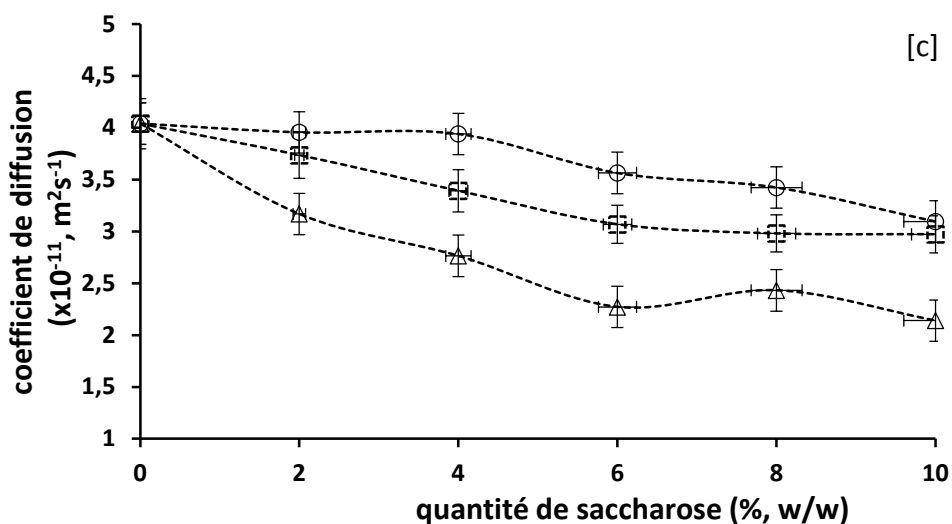
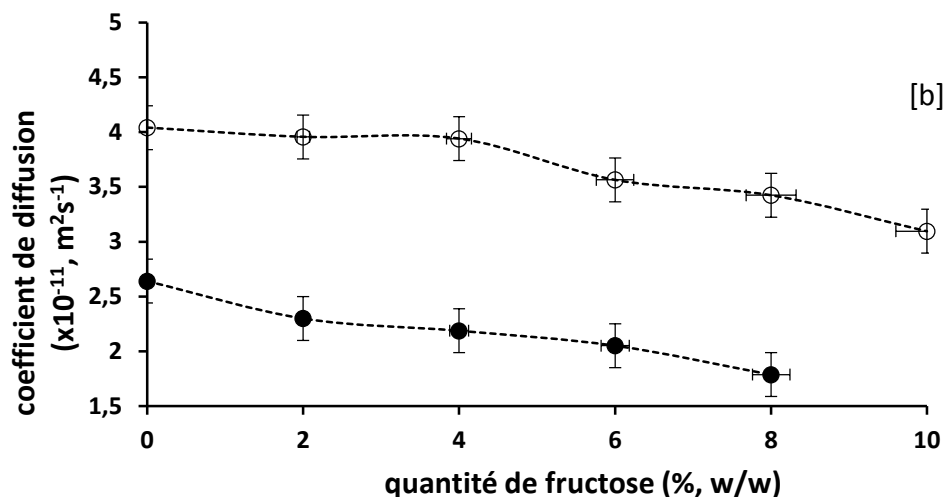


Figure III-47 : Variation du coefficient de diffusion du BBP (marques vides) et du VBC (marques pleines) en fonction du pourcentage de sucre (7 %_{w/w} de gélatine ; pH 4,5 ; 20 °C). a: glucose; b: fructose; c: fructose (cercle), glucose (carré), saccharose (triangle) (gélatine à 7 %_{w/w}; pH 4,5 ; 20 °C). Les barres d'erreur indiquent les intervalles de confiance

Les Figures III-5-a et III-5-b montrent l'effet des monosaccharides (du glucose et du fructose respectivement) sur les coefficients de diffusion du colorant. Dans les deux cas, une quantité croissante de monosaccharides réduit la mobilité du colorant. La diffusion du VBC est plus lente que celle de BBP comme dans le cas de la gélatine.

La Figure III-5-c décrit l'effet sur les coefficients de diffusion du glucose, du fructose et du saccharose sur le BBP et on peut voir que le disaccharide influence plus fortement le coefficient de diffusion du BBP, qui est réduit de moitié après l'ajout de 10 %_{w/w} de saccharose.

Dans le Tableau III-2, les coefficients de diffusion des deux colorants dans des gels contenant 7 %_{w/w} de gélatine et de 10 %_{w/w} de sucre ont été rapportés. L'effet combiné de la gélatine et du sucre a entraîné une réduction de la diffusion du colorant, en particulier dans le cas du saccharose. Si pour BBP l'influence du sucre sur le coefficient de diffusion est assez importante, pour le VBC, la réduction

des coefficients de diffusion est beaucoup plus faible, ce qui suggère que l'encombrement stérique plus élevé de ce colorant n'est pas la seule force motrice de sa mobilité.

Tableau III-8: Coefficient de diffusion du BBP et du VBC dans différents hydrogels (7 %_{w/w} de gélatine ; 10 %_{w/w} de sucre à 20 °C) ($10^{-11} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$).

	sans sucre	fructose	dextrose	saccharose
BBP	4.00	3.19	2.80	1.93
VBC	2.64	1.61	2.05	1.95

Il est généralement admis que les sucres agissent en tant qu'agent de réticulation [25] et qu'à haute concentration en sucres (> 40%), l'hydrogel vitrifie [26]. Cependant, les sucres ne sont pas impliqués directement dans l'interaction avec la gélatine mais ils soustraient l'eau aux chaînes de protéines [27].

En effet, le renforcement du réseau accélère l'exclusion préférentielle des sucres des domaines où est présente la gélatine, entraînant la réduction de la gaine de solvation autour de la protéine, l'obligeant à adopter une structure de plus en plus ordonnée [28]. L'ajout de sucre à la gélatine permet également d'améliorer la stabilité thermique en stabilisant les réseaux de protéines et donc en améliorant la structure du gel [29].

Peppas et al. [30] ont étudié les arrangements de différents saccharides par RMN du proton ^1H . Les molécules de sucre sont entourées d'eau qui sont liées au sucre par liaison hydrogène. La disposition de la couche d'hydratation est plus ou moins régulière en fonction de la structure moléculaire du sucre.

Dans le cas des hexoses, comme le glucose, la couche d'hydratation est ordonnée en raison de la stéréochimie des groupes hydroxyles dans sa structure moléculaire, constituant ainsi un réseau structuré. Le degré d'hydratation des sucres va dépendre de la capacité des groupes hydroxyles à se lier aux hydrogènes du réseau d'eau.

Dans le cas des pentoses, comme le fructose, la stéréochimie des groupes hydroxyles leur impose de moins se lier aux hydrogènes de l'eau du réseau et une partie de la couche d'hydratation est constituée d'eau non structurée (eau libre). Par conséquent, les hydrogels contenant du glucose sont plus « ordonnés » et donc plus compacts que ceux contenant du fructose.

Pour le saccharose, l'effet d'hydratation combiné de l'hexose et du pentose doit assurer une organisation plus structurée des chaînes peptidiques par rapport aux monosaccharides. Cela signifie que, l'effet du sucre sur la compacité de la gélatine est le suivant fructose > glucose > saccharose. Le même résultat doit également être observé pour leurs coefficients de diffusion.

D'après les données du Tableau III-2, cet ordre semble respecté pour le BBP. Par contre, les résultats pour le VBC ne sont pas concordants, le coefficient de diffusion pour les gels contenant du fructose étant plus faible que pour les deux autres sucres. Le gel contenant du saccharose possède néanmoins un coefficient de diffusion inférieur à celui contenant du glucose.

La même expérience a ensuite été réalisée avec des ions ferriques. Des gels contenant une concentration de gélatine croissante ont tout d'abord été réalisés. Le saccharose ayant donné les meilleurs résultats, une seconde série d'expérience a été réalisée avec des hydrogels contenant une quantité fixe de gélatine de 7 %_{w/w} et une quantité croissante de saccharose.

2.4. Mesure directe des ions ferriques

2.4.1. Protocole expérimental

Afin d'éviter la formation d'oxyde de fer(III), insoluble dans l'eau, les gels et les liquides d'immersion doivent avoir un pH inférieur à 2 [31]. Pour diminuer le pH, de l'acide sulfurique a été ajouté au gel et le liquide d'immersion.

A pH acide ($\text{pH} < 2$), deux espèces sont prédominantes : Fe^{3+} et $[\text{Fe}(\text{OH})]^{2+}$ [32]. Fe^{3+} présente une bande intense à $\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ nm}$ ($\varepsilon = 3800\text{-}4200 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) et $[\text{Fe}(\text{OH})]^{2+}$ possède deux bandes intenses à $\lambda_{\text{max}} = 205 \text{ nm}$ ($\varepsilon = 4600\text{-}4800 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) and 303 nm ($\varepsilon = 2000\text{-}2100 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) [33].

Le cut-off de l'eau est à 190 nm . Seule la bande de $[\text{Fe}(\text{OH})]^{2+}$ à 303 nm est suffisamment éloignée du cut-off pour ne pas être influencée (Figure III-6).

Le flacon est maintenu verticalement par une pince et un vérin de laboratoire permettra de plonger le gel dans le liquide d'immersion à t_0 . Les échantillons sont prélevés à 1, 5, 10, 20, 30, 40, 55, 70, 90 minutes du début et leur absorbance, A_T , a donc été mesurée à 303 nm . Les échantillons ont ensuite été remis dans le bécher.

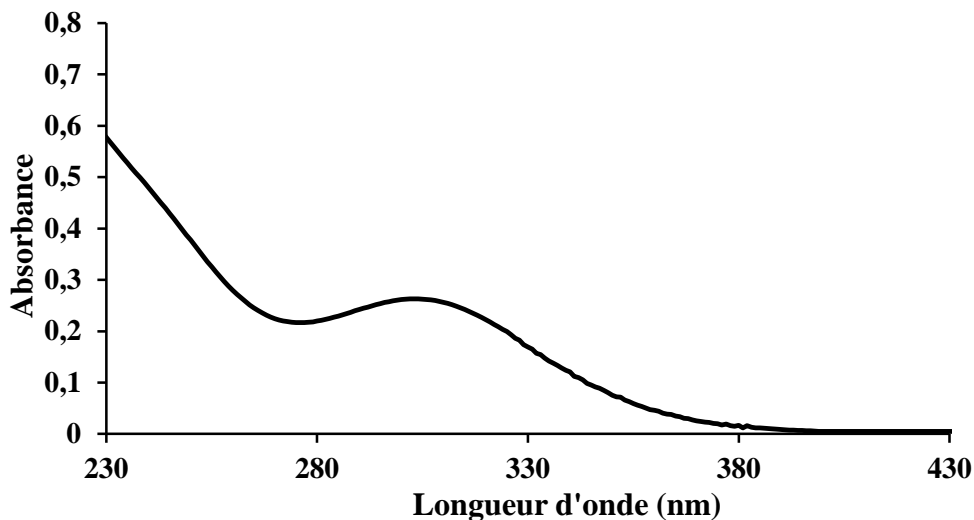


Figure III-48. Spectre d'absorption du Fe^{3+} ($1.1.10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$)

A_0 a été déterminée à l'aide d'une solution de référence à une concentration en ions ferriques de 300 mg/L afin d'avoir une absorbance proche de 1,50.

La fraction M_T / M_0 , calculée en utilisant la relation III-9, croît linéairement en fonction du carré du temps. La pente permet de calculer le coefficient de diffusion D (relation III-8).

2.4.2. Effet de la gélatine

Le coefficient de diffusion des ions ferriques a été mesuré dans des hydrogels à base de gélatine (2-10 %_{w/w}). Comme indiqué sur la Figure III-7, les coefficients de diffusion diminuent en fonction du pourcentage de gélatine. Le coefficient de diffusion diminue linéairement avec le rapport de gélatine contrairement à la diffusion des colorants où la diminution du coefficient de diffusion s'atténue à partir de 7 %_{w/w} de gélatine.

La gélification de la gélatine implique des associations entre chaînes qui conduisent à la formation de liaisons transversales ou de zones de jonction séparées par des brins flexibles stabilisés par une interaction non covalente [34].

Le processus de gélification des gels de gélatine implique la transformation structurelle de pelote en hélice pendant le refroidissement, c'est-à-dire la formation de zones de jonction à partir du processus de renaturation, processus pendant lequel la gélatine reforme sa triple hélice. Ce processus implique une nucléation, une croissance et un recuit. Ce processus dépend fortement de la concentration, du pH et de la température [35].

L'augmentation de la concentration de gélatine diminue le mouvement des chaînes de gélatine et les zones de jonction deviennent plus petites mais plus nombreuses et produisent un réseau de gel plus étendu avec un maillage plus fin. Cela entraîne une diminution de l'accessibilité des groupements OH de la gélatine avec lesquels les colorants peuvent faire des liaisons hydrogènes et donc l'atténuation de la diminution du coefficient de diffusion de ces colorants avec l'augmentation de la quantité de gélatine.

Enfin, le BBP et le VBC possédant un rayon moléculaire à peu près 6 fois supérieur à celui des ions Fe^{3+} , les deux colorants sont beaucoup plus ralentis par la présence de la gélatine, ce qui explique la différence d'ordre de grandeur entre les coefficients de diffusion ($10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ pour le Fe^{3+} et $10^{-11} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ pour les colorants).

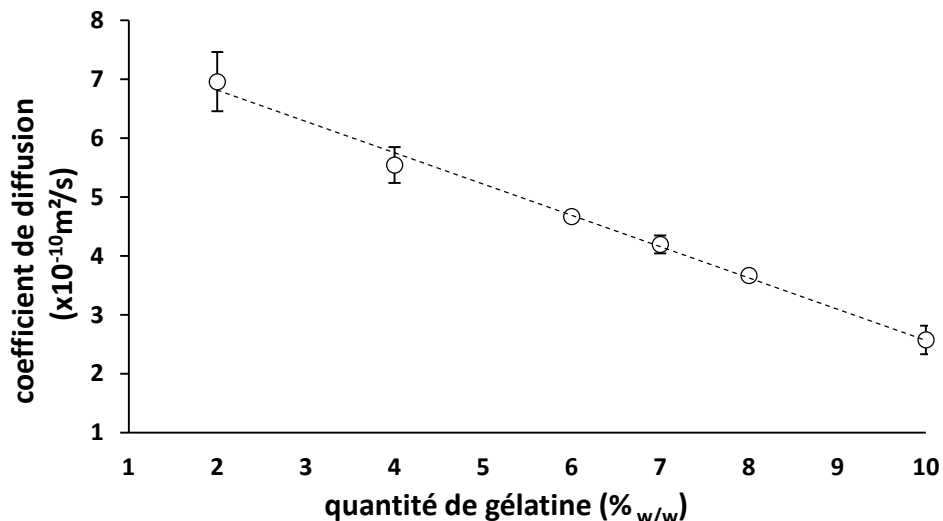


Figure III-49: Variation du coefficient de diffusion des ions ferriques en fonction de la quantité de gélatine présente dans le gel

Les valeurs de coefficient de diffusion obtenues par mesure spectroscopique directe des ions Fe^{3+} dans des gels contenant 4 %_{w/w} ou 10 %_{w/w} de gélatine ont été comparées aux valeurs de coefficients de diffusion trouvées dans la littérature pour les mêmes types de gel. Ces valeurs ont été reportées dans le Tableau III-3.

Tableau III-9 : Coefficient de diffusion de différents gels de dosimétrie à base de gélatine.

Composition et Concentration en mmol.L ⁻¹	Température	D (10 ⁻¹⁰ m ² /s)	Méthode	Référence
g 4, S 26, Fe²⁺ 0.2	10°C	4.05 ± 0.03	$C(x, t) = C_0/2 \times \text{erfc}(\frac{x}{2\sqrt{Dt}})$ avec $\sigma = \sqrt{2Dt}$	Rae et al. [10]
g 4, S 50, Fe²⁺ 1.5	22°C	4.03 ± 0.03		Pedersen et al. [9]
g 4, S 30, Fe³⁺	21 °C	5.55± 0.3 (Fe ³⁺)	$M(x, t) = M_\infty \sqrt{\frac{Dt}{\pi \cdot l^2}}$	Cette étude
g 10, S 30, Fe³⁺	21 °C	2.58± 0.1 (Fe ³⁺)		Cette étude
g 10, S 100, Fe²⁺ 0.5	22 °C	1.39 ± 0.3	$C(x, t) = C_0/2 \times \text{erfc}(\frac{x}{2\sqrt{Dt}})$ (ISQR)	Kron et al. [13]

g = gélatine, S = acide sulfurique

Pour les gels à 4 %_{w/w} de gélatine, un coefficient de diffusion de $5,55 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (21 °C) a été mesuré par la méthode spectroscopique. Pedersen et al. [9] et Rae et al. [10] ont trouvé des valeurs de coefficient de diffusion de $4,05 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (10 °C) et de $4,03 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (22 °C) pour le même gel. Ces auteurs ont utilisé le même modèle mais les températures sont différentes.

En utilisant l'équation d'Arrhenius et l'énergie d'activation trouvée par De Oliveira et al. [11], le facteur $D_0 = 0.716 \text{ m}^2/\text{s}$ a été trouvé et le coefficient de diffusion mesuré par Rae et al. est passé de $4,05 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (10 °C) à $5,55 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (à 22 °C). Cela correspond à la valeur obtenue avec la méthode spectroscopique.

Pedersen et al. ont trouvé, comme pour le gel à 4 %_{w/w} de gélatine au xylénol orange, une valeur inférieure à celle de Rae à la même température. Comme expliqué dans la partie 2.1, l'écart entre les deux coefficients peut résulter du type de gélatine utilisé [17].

Pour les gels à 10 %_{w/w} de gélatine, un coefficient de diffusion de $2,58 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (21 °C) a été mesuré par la méthode spectroscopique. Kron et al. [13] ont trouvé une valeur de coefficient de diffusion de $1,39 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (22 °C).

Les deux ont utilisé le modèle du milieu infini et la différence entre les deux coefficients de diffusion ne peut pas être expliquée par l'utilisation de l'approximation ISQR (Inverse Square Root Function Method).

Comme pour leur gel contenant de la gélatine et de l'agarose, Kron et al. ont trouvé pour des gels contenant 10 %_{w/w} de gélatine, une valeur du coefficient de diffusion inférieure, mais cela peut être dû à l'adéquation des profils avec le modèle utilisé, comme expliqué dans la partie 2.1.

La majorité des coefficients de diffusion mesurés dans des gels de dosimétrie à base de gélatine sont en réalité des mesures de coefficients de diffusion complexes de Fe(III) / xylénol orange. Dans la littérature, on trouve très peu de mesures sur des gels de gélatine contenant seulement du Fe^{3+} . Il serait intéressant de mesurer les coefficients de diffusion de Fe^{3+} dans différentes proportions de gélatine avec les autres méthodes afin de pouvoir les comparer aux valeurs obtenues par la méthode spectroscopique.

Pour tenter de continuer de diminuer le coefficient de diffusion, nous allons ajouter une quantité croissante de saccharose (2 %_{w/w} à 20 %_{w/w}) à des gels contenant 7 %_{w/w} de gélatine.

2.4.3. Effet du saccharose

Le coefficient de diffusion des ions ferriques a été mesuré dans des hydrogels à base de gélatine (7 %_{w/w}) et de saccharose (2 - 20 %_{w/w}). On peut voir sur la Figure III-8 que les coefficients de diffusion diminuent faiblement en fonction du pourcentage de saccharose jusqu'à environ 12 %_{w/w} de saccharose avant d'augmenter pour obtenir, pour des gels contenant 20 %_{w/w} de saccharose, une valeur de coefficient de diffusion supérieure à celui de la gélatine seule. On peut également remarquer que la valeur du coefficient de diffusion augmente pour les gels contenant 8 %_{w/w} de saccharose. La même augmentation était présente pour la diffusion des deux colorants. Un changement de structure au sein du gel peut être à l'origine de cette augmentation du coefficient de diffusion.

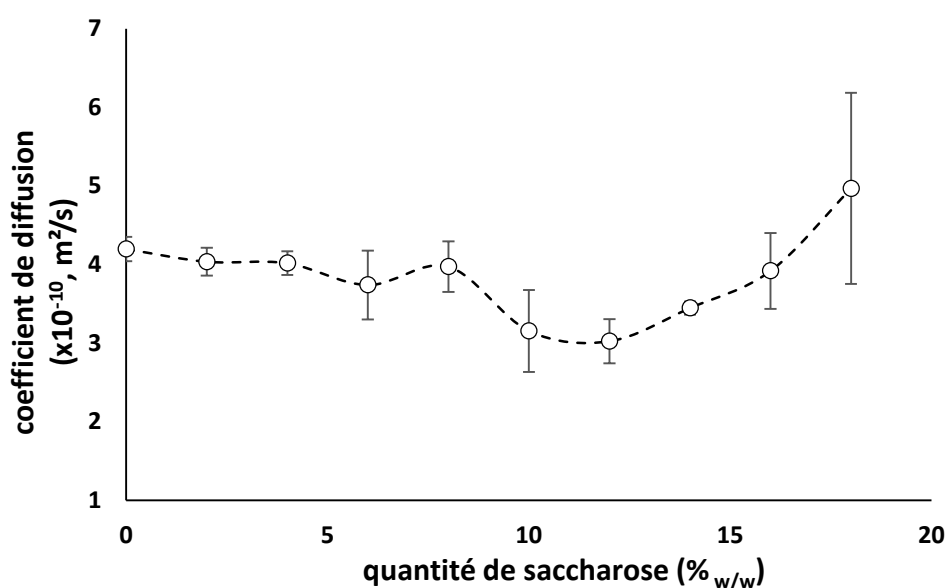


Figure III-50 : Variation du coefficient de diffusion des ions ferriques en fonction de la quantité de saccharose présent dans un gel à 7 %_{w/w} de gélatine

Kuan et al. [36] ont montré que la rigidité et le taux de gélification du gel de gélatine diminuent d'environ 43 % avec l'ajout de 20 %_{w/w} de saccharose, cette diminution n'est que de 7 % quand on ajoute 10 %_{w/w} de saccharose puis augmentent pour des concentrations de sucre plus élevées. Ces réductions sont dues au fait que les sucres ont empêché les chaînes de gélatine de s'approcher les unes des autres pendant la gélification [37-38]. En effet, l'ajout de sucres augmente la viscosité de

l'eau présente autour des molécules de gélatine, la gélatine s'agglomère plus lentement en raison de la viscosité accrue de la phase continue, empêchant ainsi les chaînes de gélatine de s'approcher de manière cinétique [38].

Le mouvement thermique de l'eau stabilisée diminue dans les systèmes gélatine-eau-sucre et supprime ainsi le mouvement des chaînes de gélatine [38-39]. Ceci suggère que l'interaction intermoléculaire du gel gélatine/sucre est plus faible que celle du gel de gélatine.

Par conséquent, pour les concentrations comprises entre 2 et 12 %_{w/w} de saccharose, l'effet du sucre sur la rigidité du gel est faible et l'augmentation de la viscosité de l'eau libre est suffisante pour entraîner une diminution du coefficient de diffusion.

Pour les concentrations comprises entre 12 et 20 %_{w/w} de saccharose, l'effet du sucre sur la rigidité du gel devient très important et l'augmentation de la viscosité ne suffit plus à diminuer la mobilité du Fe^{3+} . Le gel devient même moins rigide que le gel contenant seulement de la gélatine et le coefficient de diffusion du gel contenant 20 %_{w/w} de saccharose devient supérieur à celui de la gélatine seule.

Kuan et al. [36] ont néanmoins montré que la rigidité du gel augmente de nouveau pour des concentrations de sucres supérieures à 20 %_{w/w} en saccharose ce qui est sûrement dû à un effet de stabilisation. La stabilisation de la gélatine par les sucres est le résultat de leurs effets sur la structure de l'eau. *Naftalin et al.* [43] ont montré que le mécanisme de stabilisation découle d'une forte interaction sucre-gel. Ils ont expliqué que le phénomène provient de la formation de liaisons hydrogène via des molécules d'eau (Sucre – HOH – Gélatine) et de la formation de « poches » dans lesquelles le taux d'échange avec l'eau libre devient relativement lent. En conséquence, les zones de jonction deviennent plus petites mais plus nombreuses et produisent un réseau de gel plus étendu qui augmente la rigidité du gel [26]. Ces deux éléments entraînent une diminution du coefficient de diffusion au sein des gels contenant une concentration supérieure à 20 %_{w/w} en saccharose.

Le coefficient de diffusion du Fe^{3+} est le plus faible pour une concentration entre 10 %_{w/w} et 12 %_{w/w} en saccharose. Le choix du gel s'est porté sur un gel contenant 7 %_{w/w} de gélatine et 10 %_{w/w} de saccharose. L'ordre de grandeur entre les coefficients de diffusion ($10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ pour le Fe^{3+} et $10^{-11} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ pour les colorants) laisse penser que des complexes tels que le complexe $\text{Fe(III)} / \text{xylénol orange}$ ou hexacyanoferrate (III) dans ce nouveau type de gel pourrait permettre d'obtenir un gel avec le coefficient de diffusion le plus bas du marché.

Il sera imaginable grâce à cette méthode de mesurer directement la valeur de diffusion de ces complexes dans le nouveau gel mais nous n'avons pas eu le temps de faire cette mesure. Nous allons maintenant regarder quelle est l'influence de la concentration en gélatine ou de la présence de saccharose sur la sensibilité du gel.

3. Influence de la concentration en gélatine et de la présence de saccharose sur la sensibilité du gel

Comme on l'a vu dans la partie 2, l'ajout de gélatine à une solution de Fricke contribue à diminuer les phénomènes de diffusion des ions Fe^{3+} . Cependant, l'augmentation de sa concentration dans le gel provoque un accroissement du pH en raison du caractère amphotère de la gélatine (le point isoélectrique de la gélatine est à pH 4.8). Cette augmentation va conduire à une diminution du nombre d'oxydations radio-induites des ions ferreux [40-41]. Cela va entraîner une diminution de la sensibilité relaxométrique comme le montre les données de la littérature (Chapitre II-Tableau II-2).

L'augmentation de la concentration d'acide sulfurique dans le milieu afin de diminuer le pH est la méthode la plus couramment utilisée pour augmenter la sensibilité relaxométrique. Toutefois, une concentration élevée en acide hydrolyse la gélatine, ce qui entraîne la destruction de la matrice gélifiée et par la suite conduit à une perte de rigidité du gel [42].

L'ajout d'un co-agent structurant va permettre de diminuer la quantité de gélatine dans le gel et ainsi limiter la quantité d'acide. Comme on l'a vu dans la partie 2, le saccharose nous permet d'obtenir une bonne diminution du coefficient de diffusion des ions ferriques. Maintenant, nous allons voir quelle est l'influence de la concentration en gélatine ou de la présence du saccharose sur la sensibilité du gel.

3.1. Matériels et méthodes

3.1.1. Préparation des gels

Nous avons étudié la relation effet/dose de gel contenant ou non du saccharose pour des concentrations croissantes en gélatine : 5, 10, 20 %_{w/w}. Pour des concentrations plus élevées, la solubilité de la gélatine diminue et le milieu obtenu devient très hétérogène. La quantité de saccharose sera fixée à 10 %_{w/w} pour toutes les expériences contenant du sucre.

Les gels sont irradiés à différentes doses, comprises entre 0 et 60 Gy et les relations effet/dose sont déterminées à partir de la mesure des vitesses transversales (R_2).

3.1.2. Protocole d'irradiation

Pour mesurer les variations des vitesses de relaxation des différents gels en fonction de la dose d'irradiation, chaque gel a été conditionné dans des pots en plastique de 7 cm x 3,5 cm. Les irradiations ont été effectuées sur un CD Varian Clinac 2100 avec un faisceau externe de photons de 18 MV. Les gels ont été irradiés à des doses comprises en 0 et 50 Gy par pas de 5 Gy. Un échantillon non irradié a été utilisé comme référence.

Pour assurer l'établissement de la zone d'équilibre électronique (zone de Build-up), les pots sont disposés deux par deux sur un porte pot en PVC et immergés dans un réservoir d'eau de 30x30x30 cm³. La cuve est placée à 100 cm de la tête de l'accélérateur dans des faisceaux de photons (15x15 cm²) orientée parallèlement à l'axe des pots.

3.1.3. Protocole d'acquisition IRM

Dans cette étude, des images IRM pondérées en T_2 ont été acquises pour la lecture du gel irradié. La séquence d'acquisition IRM a été optimisée afin d'obtenir le rapport signal sur bruit (SNR) le plus élevé possible et obtenir la meilleure résolution spatiale possible. Ce sont ces deux paramètres qui vont déterminer la qualité de lecture du gel.

Les acquisitions IRM ont été réalisées sur un scanner IR Magnetom Aera de 1,5 T (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne) équipé d'une antenne tête flexible (technologie « surface flex head coils »). Les mesures IRM du gel ont été effectuées dans les 3 heures suivant l'irradiation.

Des séquences multi-échocs pondérées en T_2 ont été réalisées pour acquérir 5 tranches de 2 mm d'épaisseur dans le sens transversal (gauche-droite), en utilisant un FOV de $200 \times 200 \text{ mm}^2$, avec une matrice d'échantillons de 256×256 (donnant une taille de pixel de $0,78 \times 0,78 \text{ mm}^2$). La séquence utilisée est une séquence à 16 temps d'écho ($TR = 2000 \text{ ms}$, $TE = 22,5 \text{ ms}$, $\theta = 90^\circ$). Le temps total d'acquisition était de 7 minutes.

3.2. Résultats

Pour les différents gels, la relation effet/dose est linéaire sur le domaine de dose étudié ($r^2 > 0.99$), comme le montrent les courbes des Figures III-9 et III-10.

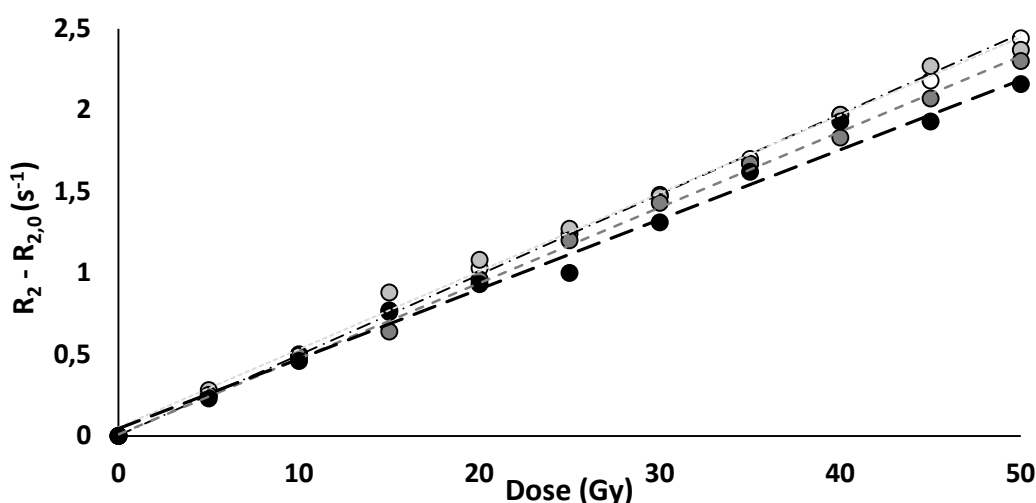


Figure III-51 : Influence de la concentration en gélatine 5 %_{w/w} (blanc), 10 %_{w/w} (gris clair), 15 %_{w/w} (gris foncé), 20 %_{w/w} (noir), sur la relation effet/dose d'un gel ferreux sans saccharose

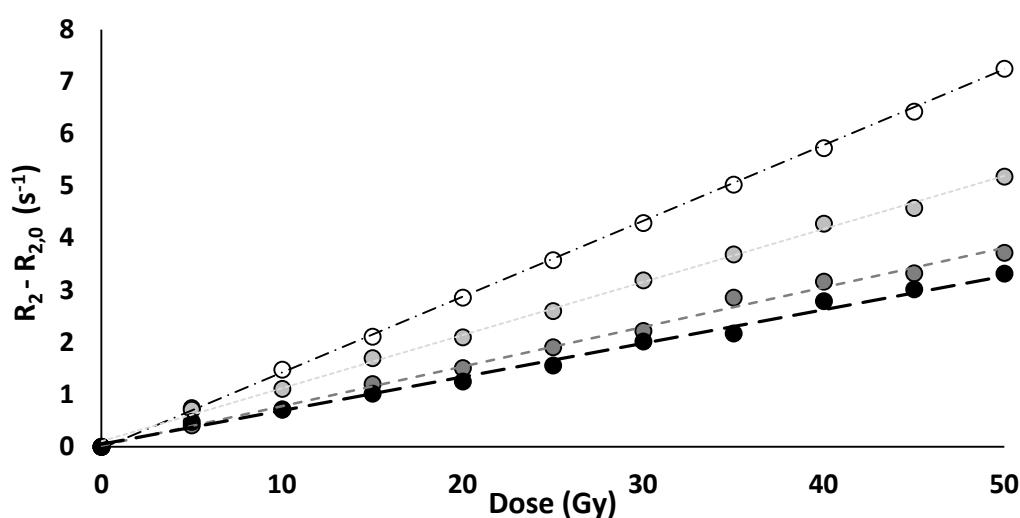


Figure III-52 : Influence de la concentration en gélatine 5 %_{w/w} (blanc), 10 %_{w/w} (gris clair), 15 %_{w/w} (gris foncé), 20 %_{w/w} (noir), sur la relation effet/dose d'un gel ferreux contenant 10%_{w/w} de saccharose

Les différentes valeurs de sensibilité relaxométrique transversale (α_2) obtenues et la valeur des vitesses de relaxation transversale avant irradiation (R_{2_0}) des différents gels sont reportées dans le Tableau III-4.

Tableau III-10 : Influence de concentrations croissantes de gélatine sur les propriétés relaxométriques du gel avec et sans saccharose (sel de Mohr : 1 mM, H_2SO_4 : 0.15M).

Sans saccharose			Avec saccharose		
Gélatine (%)	$\alpha_2 (s^{-1} \cdot Gy^{-1})$	$R_{2_0} (s^{-1})$	Gélatine (%)	$\alpha_2 (s^{-1} \cdot Gy^{-1})$	$R_{2_0} (s^{-1})$
5	0.049	1.54	5	0.145	1.54
10	0.048	2.06	10	0.102	2.18
15	0.046	2.55	15	0.076	2.48
20	0.043	2.97	20	0.065	3.10

La sensibilité relaxométrique diminue lorsque la concentration en gélatine du gel augmente, ce qui est en accord avec les données de la littérature [7,41,43]. De plus, la sensibilité relaxométrique du gel est plus élevée en présence de saccharose quelle que soit la concentration en gélatine.

L'addition de gélatine et de saccharose accroît le taux d'oxydation des ions ferreux (rendement radiochimique), par l'intermédiaire de mécanismes réactionnels décrit dans la partie I. Ces mécanismes s'ajoutent aux mécanismes classiques d'oxydation des ions ferreux et expliquent la sensibilité relaxométrique supérieure des gels contenant du saccharose par rapport à ceux qui n'en contiennent pas.

On remarque également que l'augmentation de la concentration en gélatine augmente la vitesse de relaxation transversale initiale R_{2_0} du gel non irradié. Cette augmentation de R_{2_0} doit être liée à la diminution du coefficient de diffusion des ions ferreux lorsque l'on augmente la quantité de gélatine. Par contre, le sucre ne semble pas avoir d'effet sur la valeur de R_{2_0} .

Cela peut être expliquée par l'augmentation de la proportion de carbone dans le gel qui accentue le signal IRM et qui se traduit par une augmentation de la viscosité cinématique du milieu. Nous allons maintenant regarder quelle est l'influence de la concentration en gélatine ou de la présence de saccharose sur la viscosité du gel.

4. Influence de la composition du gel sur la viscosité

4.1. Matériels et méthodes

Dans un premier temps, l'évolution de la viscosité de solutions contenant une quantité de gélatine comprise entre 2 %_{w/w} et 10 %_{w/w} a été comparée à l'évolution de la masse volumique des gels obtenus après refroidissement des solutions. Ensuite la viscosité de solutions contenant 7 %_{w/w} de gélatine et une concentration en saccharose comprise entre 2 %_{w/w} et 50 %_{w/w} a été comparée à la viscosité de solutions contenant seulement du saccharose (2 - 50 %_{w/w}).

La quantité requise de gélatine a été dissoute dans de l'eau chaude (40 °C) en présence de dioxygène, une quantité adéquate de saccharose a ensuite été ajoutée si nécessaire, ainsi que 0,1 % de parabène (agents antibactériens). L'ensemble a été agité jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Enfin une

solution de sel de Fer (II) à pH = 2 a été ajoutée afin d'obtenir une concentration $[\text{Fe}^{2+}]_{\text{finale}} = 10^{-3} \text{ M}$. La solution a été ensuite agitée pendant 5 min afin « d'emmagasiner » de l'oxygène.

Le mélange a été coulé dans des fioles jaugées, gélifié à 10 °C et stocké à 4 °C dans des sacs en plastique (afin d'éviter la déshydratation) pour les mesures de masse volumique ou dans des béchers maintenus à 37 °C pour les mesures de viscosité.

Les viscosités apparentes des solutions ont été déterminées à 37 °C avec un viscosimètre Brookfield modèle DV1 (Brookfield, Middlesboro, MA) équipé d'un module RV / HA / HB-2. Les valeurs de viscosité ont été obtenues à des taux de cisaillement fixes de 450 et 750 s^{-1} (50, 100 tr/min). La masse volumique de différents hydrogels a été mesurée en pondérant des volumes connus à 25 °C. Les tests ont été répétés à trois reprises.

4.2. Effet de la gélatine

Dans un premier temps, la viscosité des solutions, en fonction de la concentration en gélatine, a été déterminée à température constante (37 °C) et a été comparée à la masse volumique de ces mêmes préparations, mesurée après une heure de gélification à 4 °C (Figure III-11).

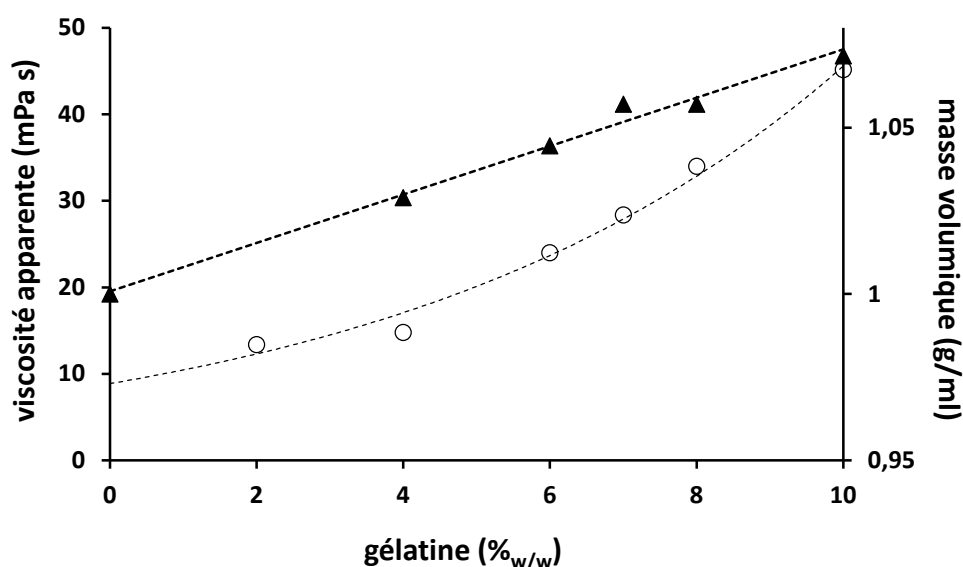
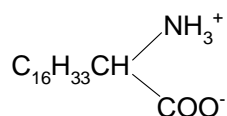


Figure III-53 : Variation de la viscosité (cercle ; 37 °C) et de la masse volumique (triangle ; après 1h à 4 °C) en fonction du pourcentage de gélatine (pH 5.0).

La Figure III-11 montre qu'il existe une relation exponentielle de type Arrhenius entre la viscosité apparente des solutions et la quantité de gélatine présente dans ces solutions, comme retrouvée dans la littérature [44]. Pour la masse volumique, cette relation devient linéaire et l'influence de la concentration de gélatine sur la masse volumique est relativement faible entre 4 %w/w et 10 %w/w. Cela signifie que l'on pourra jouer sur la quantité de gélatine et avoir malgré tout un matériau avec une masse volumique proche de celle du tissu mou.

Dans la gélatine, la glycine, la proline et l'hydroxyproline sont les acides aminés majoritairement retrouvés. Le point isoélectrique de la gélatine est trouvé à pH = 4,8 et entre pH = 2,2 et pH = 9,3, la gélatine est sous la forme [45] :



Cumper *et al.* [46] ont montré que la résistance à l'écoulement dans des solutions de gélatine découle en grande partie d'interactions intermoléculaires :

- ▲ Les forces coulombiennes entre ions de charges opposées (principalement -COO^- et -NH_3^+),
- ▲ Les forces ioniques-dipolaires (par exemple -COO^- sur une chaîne -NH_2 ou le groupement -NH_3^+ sur une chaîne -COOH),
- ▲ Les liaisons hydrogène entre un groupement carbonyle et H-N ,
- ▲ Les forces de London, en particulier entre les chaînes latérales non polaires,
- ▲ Les enchevêtrements mécaniques entre les longues chaînes.

Cumper *et al.* [46] ont également montré que l'ajout de sels réduisent considérablement la viscosité et que la viscosité est maximale au point isoélectrique. Cela implique que les forces coulombiennes sont la cause prédominante de l'augmentation de viscosité lors de l'augmentation de la concentration en gélatine. Au point isoélectrique, le Fer (II) s'oxyde en Fer (III). Le pH doit être proche de 2,0 pour éviter ce phénomène. Pour formuler notre gel, le pH devra être autour de 2,5 pour garder la fonction carboxyle déprotonée et ainsi avoir la viscosité la plus élevée possible. Nous allons maintenant étudier l'effet du saccharose sur la viscosité.

4.3. Effet du saccharose

Dans une deuxième série d'expériences, l'effet du saccharose a été étudié. La viscosité des solutions de saccharose contenant de la gélatine à 37 °C a été comparée à celle des solutions sans gélatine en fonction de la concentration en saccharose (Figure III-12).

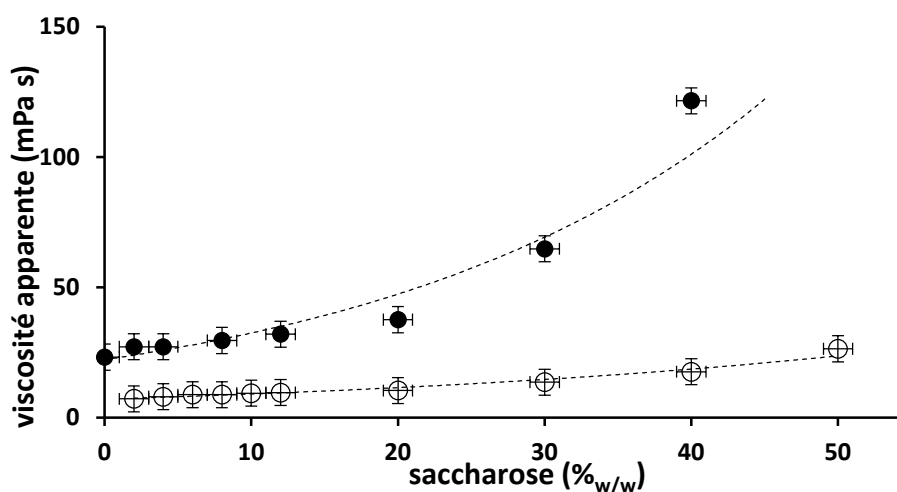


Figure III-54 : Variation de la viscosité des solutions de saccharose (cercle vide) et des hydrogels contenant du saccharose (7 %_{w/w} de gélatine) (cercle plein) en fonction du pourcentage de saccharose (pH 5.0 ; 37°C).

L'ajout de saccharose affecte la structure de la gélatine par interaction directe avec la macromolécule par le biais d'interactions fortes comme des liaisons hydrogènes. *Naftalin et al.* [47] ont expliqué que le phénomène découle de la formation de liaisons hydrogène via des molécules d'eau ($S - HOH - G$). Un réseau de gel plus étendu est alors obtenu entraînant une plus grande résistance à l'écoulement et donc une viscosité apparente plus importante. La création de ce réseau va améliorer la stabilité des molécules de gélatine [48].

Mais le saccharose affecte également indirectement la structure en modifiant l'organisation et certaines propriétés du solvant. Une étude spectroscopique de l'eau en présence de saccharose réalisée par *Afrin et al.* [49] a montré que le saccharose se comporte comme un élément cassant l'organisation structurale de l'eau à faibles concentrations, alors qu'à des concentrations élevées, il agit en tant qu'élément structurant. Ces conclusions sont confirmées par *Kuan et al.* [36] qui ont montré que les sucres abaissent le temps de gel d'hydrogel à base de gélatine pour des concentrations inférieures à 20 %_{w/w} et le temps de gel augmente lorsque la concentration en sucre est plus élevée. L'abaissement du temps de gel est probablement dû à l'augmentation de la viscosité de l'eau libre qui empêche les chaînes de gélatine de former un réseau de gels. Lorsque la concentration en saccharose devient suffisante, le réseau de gel plus étendu ($S - HOH - G$) se forme entraînant l'augmentation du temps de gel.

La même logique est observée avec la viscosité apparente. La Figure III-12 montre que la viscosité augmente lentement jusqu'à 20 %_{w/w} de saccharose puis pour des concentrations plus élevées, le saccharose devient structurant et cette augmentation devient exponentielle. La présence de la gélatine entraîne une diminution de la quantité de saccharose nécessaire pour être un élément structurant. Elle passe de 40 %_{w/w} de saccharose en absence de gélatine à 20 %_{w/w} de saccharose en sa présence.

Si la viscosité ne joue qu'un faible rôle dans les propriétés physiques des hydrogels, il s'agit toutefois d'un paramètre très important pour la mise en forme du radiodosimètre. En fait, une viscosité appropriée est nécessaire à l'étape de moulage pour éviter toute inhomogénéité ou discontinuité dans la gélification de l'échantillon en fonction de la forme du moule. Il est donc important d'avoir une viscosité suffisamment élevée pour permettre une bonne homogénéisation tout en étant assez fluide pour permettre une bonne coulabilité. Un bon compromis serait d'utiliser une quantité de saccharose comprise entre 10 %_{w/w} et 20 %_{w/w}. Il est également important de travailler à un pH proche de 2,5 pour permettre la déprotonation du groupement carboxyle de la gélatine. Nous allons maintenant nous intéresser à l'influence de la composition sur les propriétés mécaniques.

5. Influence de la composition du gel sur les propriétés mécaniques

5.1. Matériels et méthode

Lors de la conception d'un fantôme, il serait intéressant d'éviter l'utilisation d'un conteneur afin de ne pas modifier l'absorption des rayons et ainsi obtenir une équivalence tissulaire la plus proche possible du tissu cible. Cependant, l'absence de conteneur va nécessiter la formulation d'un gel solide et stable, possédant de bonnes propriétés élastiques pour garder sa forme malgré les contraintes mécaniques.

Pour ces raisons, les propriétés mécaniques de ces hydrogels ont été déterminées en fonction des concentrations en gélatine et en saccharose. Dans un premier temps, l'évolution du module de Young de gel contenant une concentration en gélatine comprise entre 2 %_{w/w} et 10 %_{w/w} a été comparée à l'évolution de leur masse volumique. Puis l'évolution du module de Young de gel contenant 7 %_{w/w} de gélatine et une concentration en saccharose (2 - 50 %_{w/w}) a été comparée à l'évolution de la masse volumique de ces gels.

La quantité requise de gélatine a été dissoute dans de l'eau chaude (40 °C) en présence de dioxygène, une quantité adéquate de saccharose a ensuite été ajoutée si nécessaire, ainsi que 0,1 %_{w/w} de parabène (agents antibactériens). L'ensemble a été agité jusqu'à obtention d'une solution limpide. Enfin une solution de sel de Fer (II) à pH = 2,5 a été ajoutée afin d'obtenir une concentration $[Fe^{2+}]_{finale} = 10^{-3} M$. La solution a été ensuite agitée pendant 5 min afin d'emmagasinier de l'oxygène.

Pour les mesures du module de Young, le mélange a été coulé dans des moules en polypropylène ouverts (5,0 cm x 2,6 cm), gélifié à température ambiante et stocké à 4 °C dans des sacs en plastique. Une machine d'essais mécaniques ZwickLine 0.5 (Zwick.Roell, France) a été utilisée pour effectuer des tests de compression et mesurer la force réciproque F (Newton) résultant de la compression et de l'abaissement de la hauteur de l'échantillon L_0 (m). À partir de ces données, les valeurs moyennes de compression L et F ont été calculées. En utilisant la hauteur initiale L_0 et la surface initiale A_0 des échantillons, E a été calculé à partir de la Relation III-10 :

$$E = \text{contrainte} / \text{déformation} = (\Delta F / A_0) / (\Delta L / L_0) \quad \text{Relation III-10}$$

Les tests de compression ont été répétés deux fois sur 5 échantillons différents pour chaque concentration contrôlée et toutes les expériences de compression ont été effectuées 24h après la préparation des échantillons (stockés à 4 °C).

5.2. Effet de la gélatine

La théorie de la gélation des hydrogels permet de mettre en avant deux types de gélation qui influencent directement l'élasticité du gel [50] :

- ▲ les gels obtenus par gonflement où un polymère est solvatoé par l'eau et gonfle jusqu'à occuper tout le volume ;
- ▲ les gels obtenus par un réseau ouvert de polymères solvatoés liés entre eux par des interactions intermoléculaires.

L'application de la théorie de la solvation nécessite la présence d'importants changements dans la solvation lors de la gélification. Cela signifierait une augmentation importante de l'hydratation lors d'une baisse de température de quelques degrés, ce qui est difficilement envisageable. De plus, le fait que les gels soient formés à des concentrations aussi faibles que 1 % exclut cette théorie.

Ferry et al. [50] ont montré par diffraction des rayons X, que les espacements des chaînes latérales des régions ordonnées sont de l'ordre de 12 Å, indiquant une juxtaposition assez proche des chaînes polypeptidiques. Par conséquent, la rigidité d'un gel de gélatine peut être attribuée à la présence d'un réseau. Les chaînes moléculaires individuelles sont liées entre elles par des forces d'attraction secondaires (forces de London et coulombiennes) mises en évidence par le fait qu'elles peuvent être dissociées par une légère augmentation de la température.

La Figure III-13 montre l'évolution du module de Young et de la densité en fonction du pourcentage de gélatine. Entre 4 %_{w/w} et 10 %_{w/w}, le module de Young est proportionnel à la concentration de gélatine. Pour les concentrations inférieures à 4 %_{w/w}, la mesure n'a pas pu être réalisée car les blocs étaient trop cassants. On remarque que l'influence de la concentration de gélatine sur la densité est relativement faible entre 4 %_{w/w} et 10 %_{w/w} alors que son influence sur l'élasticité est relativement importante (facteur 2,7). Cela signifie qu'en augmentant la quantité de gélatine, un gel plus rigide est obtenu sans pour autant augmenter fortement la densité et donc garder l'équivalence tissulaire.

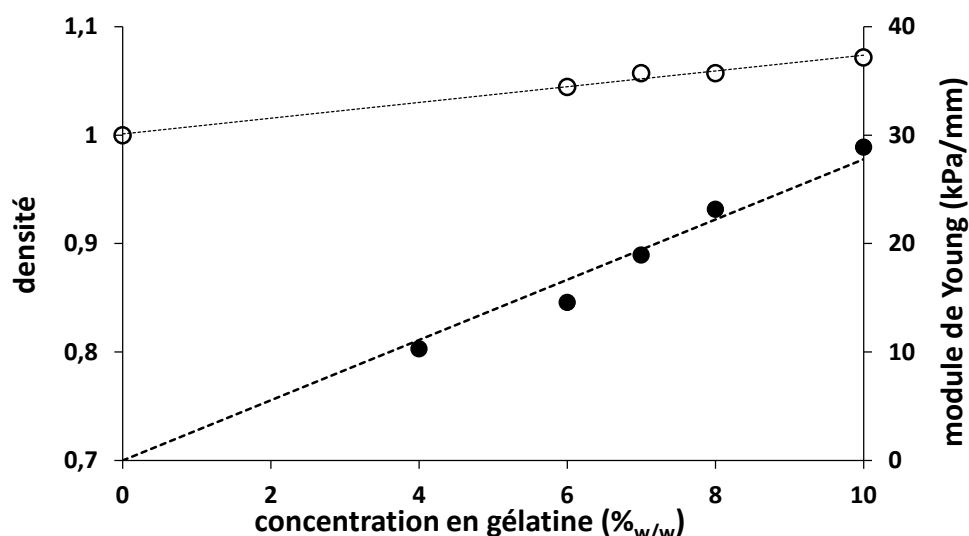


Figure III-55 : Variation du module de Young (cercle rempli) et de la densité (cercle vide) en fonction du pourcentage de gélatine (pH 5,0 ; 24 h après la gélification à 4 °C).

On peut également remarquer qu'il existe une corrélation entre la diffusion et l'élasticité de notre gel. En effet, entre 4 %_{w/w} et 10 %_{w/w} de gélatine, le coefficient de diffusion a diminué d'un rapport 2,5 et le module de Young a augmenté d'un rapport 2,7. L'augmentation de la concentration de gélatine augmente le nombre de zones de jonctions entre chaîne qui deviennent plus petites et qui produisent un réseau de gel plus étendu avec un maillage plus fin. Ce réseau étant plus fin, la rigidité du matériau s'en trouve augmentée et la diffusion en son sein devient plus difficile. Nous allons maintenant étudier l'effet du saccharose sur le module de Young et nous allons voir si la même corrélation est observée.

5.3. Effet du saccharose

Les sucres sont des éléments structurants, qui renforcent le réseau de liaisons hydrogène entre molécules d'eau. Ils sont préférentiellement exclus de la surface de la gélatine. C'est la modification de l'hydratation du biopolymère, provoquée par l'hydratation compétitive entre le biopolymère et le co-solvant, qui affecte l'équilibre sol-gel et donc la rigidité. L'exclusion des sucres des surfaces de biopolymères conduit à l'agrégation de biopolymères en raison de l'augmentation de la compacité [51].

L'ajout de sucres augmente également la rigidité du gel, car de petites zones de jonction supplémentaires (S – HOH – G) et un réseau de gel plus étendu sont créés [26,47]. Ainsi, une température plus élevée est nécessaire pour surmonter les forces intermoléculaires créées par l'addition de sucres.

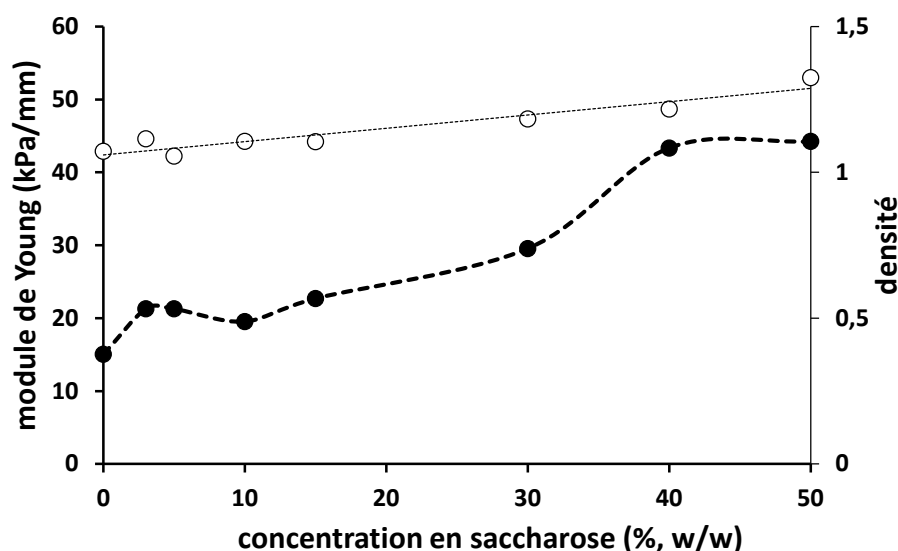


Figure III-56 : Variation du module de Young (cercle rempli) et de la densité (cercle vide) en fonction de la concentration en saccharose (7 %_{w/w}) de gélatine, pH 5,0, 24h après la gélification à 4 °C).

Dans cette série d'expériences, du saccharose (2 – 50 %_{w/w}) a été ajouté à une concentration en gélatine fixée (7 %_{w/w}). La variation du module de Young en fonction de la quantité de saccharose a été reportée dans la Figure III-14. On remarque qu'entre 2 et 12 %_{w/w} de saccharose, comme pour la gélatine, le profil obtenu par le module de Young est inverse à celui obtenu pour la diffusion. Ces résultats sont semblables à ceux obtenus par *Kuan et al.* pour la force de gel [36]. En effet, pour ces concentrations, l'effet du saccharose sur l'élasticité du gel est faible mais entraîne une légère diminution entre 8 et 12 %_{w/w} de saccharose.

Cependant pour une concentration entre 12 et 20 %_{w/w} de saccharose, une seule expérience a été réalisée à 15 %_{w/w} et contrairement aux résultats obtenus pour la diffusion, le module de Young augmente. Il faudrait réaliser d'autres manipulations pour vérifier que la rigidité augmente bien dans cet intervalle ou s'il diminue comme l'ont montré Kuan pour la force de gel [36]. Par contre, les résultats sont semblables pour des concentrations supérieures à 20 %_{w/w} de saccharose. Nous allons maintenant étudier l'effet du pH sur le module de Young.

5.4. Effet du pH

Nous avons vu précédemment que le pH doit rester acide afin d'éviter l'auto-oxydation du Fe (II) et la précipitation d'hydroxydes ferriques. Nous avons également vu que le pH doit être supérieur à 2 pour garder la fonction carboxyle déprotonée et ainsi avoir la viscosité la plus élevée possible.

Pour ces raisons, les propriétés mécaniques de l'hydrogel ont été vérifiées en fonction du pH. Cependant, afin de réaliser ces expériences avec des échantillons faciles à démouler et possédant des valeurs quantifiables, nous avons réalisé des gels plus concentrés (14 %_{w/w} de gélatine, 20 %_{w/w} de saccharose). Ces échantillons ont été testés 24 heures après avoir versé les gels afin de comparer tous les échantillons solides dans les mêmes conditions expérimentales.

Le pH de l'hydrogel liquide a été fixé à 37 °C en ajoutant la quantité appropriée d'acide sulfurique pour diminuer le pH ou de la soude pour l'augmenter.

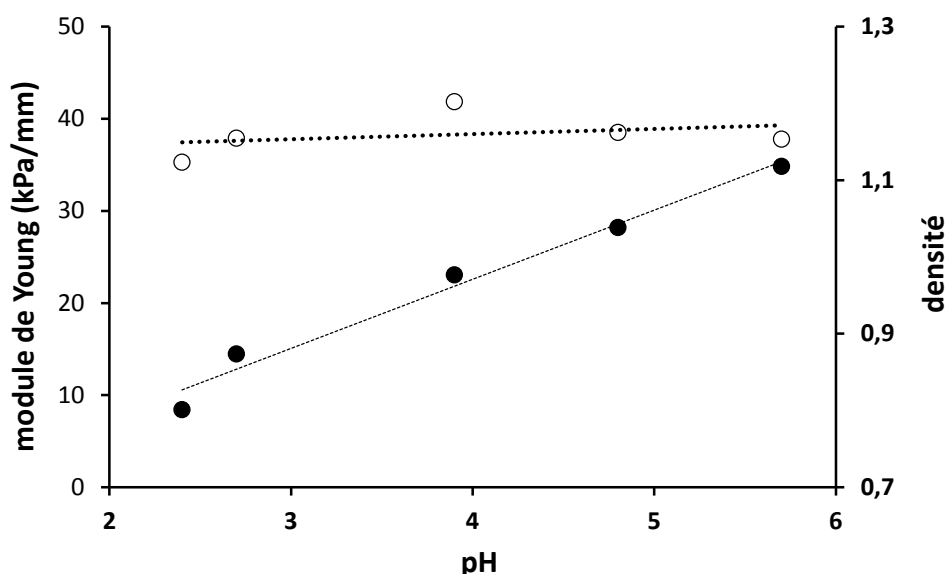


Figure III-57 : Variation du module de Young (cercle plein) et de la densité (cercle vide) en fonction du pH (14 %_{w/w} de gélatine, 20 %_{w/w} de saccharose (poids / poids) (24 h après la gélification à 4 °C).

Avant les tests, les hydrogels étaient conservés à 4 °C pendant 24 heures : si, à cette température, la cinétique d'hydrolyse de la gélatine était réduite, le temps ne permettait toutefois pas de conserver de bonnes propriétés mécaniques à l'hydrogel car l'hydrolyse peptidique commençait et pouvait être juste ralentie [52].

En abaissant les valeurs de pH de 5,0 à 2,7, les propriétés mécaniques des gels ont été réduites deux fois (Figure III-15), tandis que les densités n'étaient pas modifiées comme précédemment observé [53]. *Cumper et al.* [54] ont montré que la rigidité d'un gel seulement composé de gélatine montre une forte dépendance au pH, avec un maximum à pH 9 et non au point isoélectrique. Les propriétés mécaniques étant réduites de six fois dans leurs cas en baissant le pH de 6 à 3, on peut penser que la présence de saccharose ralentit ou diminue la décomposition de la gélatine. Cela peut s'expliquer par la formation de liaisons hydrogène via des molécules d'eau (S – HOH – G) [47] qui stabilise la structure et augmente la résistance du gel à l'acidité.

Pour posséder des propriétés mécaniques intéressantes, la quantité de gélatine et de sucre devra être maximale tout en restant proche de l'équivalence tissulaire et en gardant une sensibilité relaxométrique la plus élevée possible. La valeur de pH optimale semble être entre 2,5 et 3. Cette valeur permettrait d'éviter l'auto-oxydation du Fe (II) et d'avoir une viscosité et une élasticité la plus

élevée possible. Nous allons maintenant nous intéresser à l'influence de l'oxygène dissous sur la relation effet/dose et l'influence du mode opératoire sur la quantité d'oxygène présent dans le gel.

6. Oxymétrie

Nous avons vu dans le Chapitre II que l'oxygène du milieu est utilisé au cours des réactions d'oxydation radio-induites des ions ferreux (Relation II-3-1), ce qui conduit à une diminution de sa concentration au cours de l'irradiation. La réalisation de ces mécanismes d'oxydation nécessite donc une concentration suffisante en oxygène dissout dans le milieu irradié.

Or, les conditions de préparation du gel, notamment la phase de dissolution de la gélatine par chauffage à 60 °C, provoque le dégazage du gel, ce qui entraîne une diminution de la concentration en oxygène. Il est donc essentiel de connaître la quantité de gaz présent dans le gel lors des différentes étapes de fabrication et de voir son effet sur la relation effet/dose.

6.1. Matériels et méthodes

6.1.1. Préparation des gels

Afin d'éviter de stocker des gels contenant de la gélatine en milieu acide pendant des périodes trop importantes, nous avons décidé de séparer la production en deux étapes.

Dans la première, un gel plus concentré est réalisé en dissolvant la gélatine, le disaccharide et l'antifongique dans de l'eau chaude. Le bloc ainsi formé est refroidi à température ambiante. Séparément une solution contenant le sel de Fer (II) en milieu acide est préparée. Ces deux éléments pouvant être stockés pendant un an.

Quelques heures avant de réaliser les mesures, les blocs sont fondus et la solution de Fer (II) est ajoutée et le gel est refroidi à température ambiante puis placé au réfrigérateur à 7 °C. Pendant le refroidissement, nous avons ajouté sur certaines préparations, un bullage d'air pendant 5 ou 10 min.

Des gels préparés avec (5 et 10 min) et sans bullage ont été irradiés à différentes doses, comprises entre 0 et 60 Gy et les relations effet/dose sont déterminées à partir de la mesure des vitesses transversales (R_2).

6.1.2. Mesure du dioxygène dissous

Durant toutes les étapes de fabrication, le dioxygène dissous a été mesuré avec un oxymètre Oxi 3205 avec une sonde de dioxygène CelloX[®]325 (VWR, France) et un capteur de température intégré. Les solutions de 200 ml ont été agitées à 250 tr/min et la sonde était placée à une profondeur de 6 mm.

6.1.3. Protocole d'irradiation

Pour mesurer les variations des vitesses de relaxation des différents gels en fonction de la dose d'irradiation, chaque gel a été conditionné dans des pots en plastique de 7 cm x 3,5 cm. Les irradiations ont été effectuées sur un CD Varian Clinac 2100 avec un faisceau externe de photons de 18 MV. Les gels ont été irradiés à des doses comprises en 0 et 60 Gy par pas de 5 Gy. Un échantillon non irradié a été utilisé comme référence.

Pour assurer l'établissement de la zone d'équilibre électronique (zone de Build-up), les pots sont disposés deux par deux sur un porte pot en PVC et immergés dans un réservoir d'eau de 30x30x30 cm³. La cuve est placée à 100 cm de la tête de l'accélérateur dans des faisceaux de photons (15x15 cm²) orientée parallèlement à l'axe des pots.

6.1.4. Protocole d'acquisition IRM

Dans cette étude, des images IRM pondérées en T₂ ont été acquises pour la lecture du gel irradié. La séquence d'acquisition IRM a été optimisée afin d'obtenir le rapport signal sur bruit (SNR) le plus élevé possible et la meilleure résolution spatiale possible. Ce sont ces deux paramètres qui vont déterminer la qualité de lecture du gel.

Les acquisitions IRM ont été réalisées sur un scanner IR Magnetom Aera de 1,5 T (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne) équipé d'une antenne tête flexible (technologie « surface flex head coils »). Les mesures IRM du gel ont été effectuées dans les 3 heures suivant l'irradiation.

Des séquences multi-échos pondérées en T₂ ont été réalisées pour acquérir 5 tranches de 2 mm d'épaisseur dans le sens transversale (gauche-droite), en utilisant un FOV de 200 x 200 mm², avec une matrice d'échantillons de 256 x 256 (donnant une taille de pixel de 0,78 x 0,78 mm²). La séquence utilisée est une séquence à 16 temps d'écho (TR = 2000 ms, TE = 22,5 ms, $\theta = 90^\circ$). Le temps total d'acquisition était de 7 minutes.

6.2. Influence de la méthode de préparation du gel sur la quantité d'oxygène dissous

Afin d'avoir une radiolyse de l'eau, suivie de la génération de radicaux OH[•] qui permettent d'oxyder les ions Fer (II), une certaine quantité de dioxygène dissous dans la gélatine était nécessaire. Pour cette raison, la variation du dioxygène retenue dans la gélatine pendant la préparation du gel a été mesurée en fonction de la température.

Pour l'ensemble des étapes de la formulation, de l'eau froide (à 7 °C) a été utilisée afin d'assurer la présence d'un maximum de dioxygène dès le début de la fabrication [55,56].

Dans un premier temps, nous avons mesuré la concentration en dioxygène dissous pendant la fabrication du gel plus concentré (Figure III-16).

De l'eau froide a tout d'abord été chauffée avec un agitateur chauffant équipé d'un thermocouple afin d'obtenir une température de 60 °C. La concentration en dioxygène pendant la chauffe passe de 9

mg/L à 4,4 mg/L. Puis, le chauffage est arrêté mais l'agitation maintenue. La gélatine, le saccharose et le parabène sont ajoutés progressivement en attendant la dissolution totale de la gélatine entre chaque ajout. La température du mélange diminue au fur et à mesure de l'ajout et la solution capte de l'oxygène pendant son refroidissement. La concentration en dioxygène dissous passe de 4,4 mg/L à 6,4 mg/L quand la température atteint 30 °C. A partir de cette température, on observe que la concentration en oxygène dissous diminue. En réalité, la solution devient trop visqueuse et le dioxygène présent dans la solution a de plus en plus de mal à atteindre la sonde. En effet, l'augmentation de la viscosité de la solution, due à la diminution de la température, ne permet pas au dioxygène d'atteindre la membrane de l'oxymètre. Il est connu que les hydrogels à base de gélatine sont perméables au dioxygène [57] mais la cinétique est trop lente pour être appréciée dans ces expériences. A 25 °C, l'agitation a été arrêtée afin de laisser le gel se former.

Une fois la température de la pièce atteinte, les gels ont été placés au réfrigérateur à 7 °C et stockés dans des sacs en plastique (pour éviter la déshydratation).

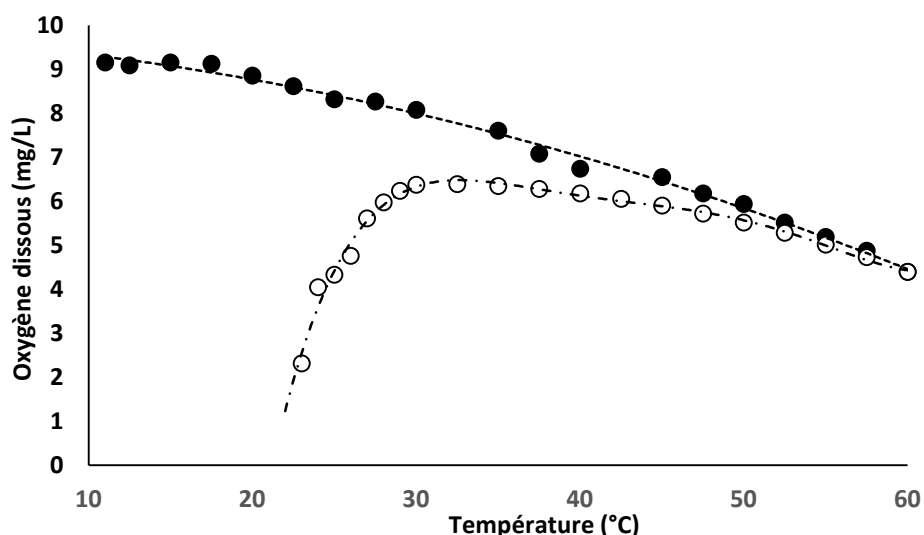


Figure III-58 : Variation du dioxygène dissous en fonction de la température pendant la fabrication du gel : pendant le chauffage de l'eau (cercle rempli) et pendant le refroidissement de l'eau et l'ajout progressif de la gélatine et du saccharose (cercle vide).

Lorsque les gels de gélatine mûrissent à des températures élevées, seuls quelques jonctions semblables à du collagène se forment et le reste de chaque chaîne est désordonné, ce qui donne des gels de faible tenue [58]. C'est pourquoi la chauffe a été arrêtée pendant l'ajout de la gélatine.

Dans un deuxième temps, le bloc de gel formé dans la première partie a été coupé en petits cubes, placé dans un bêcher et fondu dans un bain-marie à 40 °C. La mesure de la quantité d'oxygène dissous n'a pas pu être réalisée pendant la fonte du gel, la formulation n'étant pas encore liquide. Une fois le gel entièrement fondu, la sonde est plongée dans la préparation et la solution acide de Fer (II) froide est ajoutée au gel fondu (Figure III-17). La concentration en dioxygène dissous passe alors rapidement de 5,8 mg/L à 7,2 mg/L. La solution a été mise à refroidir et la sonde est retirée à 20 °C afin de laisser

le gel se solidifier. La concentration en dioxygène s'est stabilisée autour de 7 mg/L à 22 °C avant que la concentration en oxygène dissous diminue sous l'effet de l'augmentation de la viscosité.

Une deuxième expérience (Figure III-17 – cercle plein) a été réalisée en ajoutant un bullage d'air de 5 min après l'ajout de la solution de Fer (II). Sous l'effet du bullage, la concentration en dioxygène dissous passe de 7,1 mg/L à 7,9 mg/L. La concentration en oxygène dissous a commencé à diminuer sous l'effet de l'augmentation de la viscosité avant la fin du bullage, on peut penser qu'elle s'est stabilisée autour de 8 mg/L.

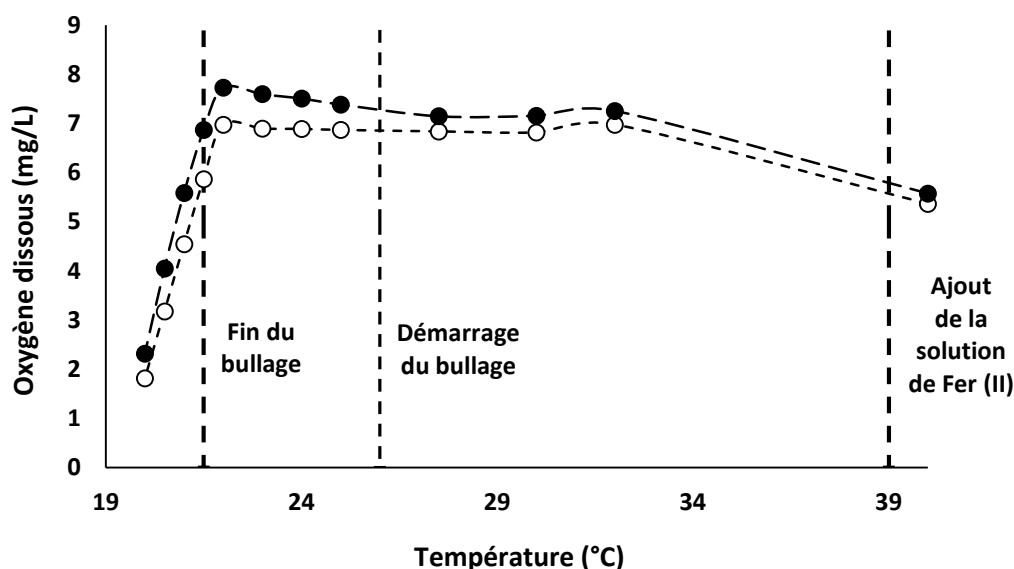


Figure III-59 : Variation du dioxygène dissous en fonction de la température pendant la fabrication du gel : avec un bullage d'air pendant 5min (cercle rempli) sans bullage (cercle vide).

Nous venons de voir qu'il est possible d'augmenter la quantité d'oxygène dissous dans le gel en ajoutant un bullage d'air pendant sa préparation. Nous allons maintenant voir quel est l'effet de ce bullage sur la relation effet/dose.

6.3. Influence de l'oxygène dissous sur la linéarité de la relation effet/dose

Pour augmenter la quantité d'oxygène dissous, il est possible d'agir sur le protocole de fabrication du gel en réduisant la température de chauffe ou la durée de chauffage ou en ajoutant un bullage d'air.

Dans notre cas, nous avons fait varier le temps de chauffe et nous avons utilisé un bulleur pour apporter de l'air avant la gélification du sol. Nous avons donc regardé l'effet du bullage d'air sur la relation effet/dose pour une gamme de dose comprise entre 0 et 60 Gy. Pour cela, nous avons réalisé trois manipulations une sans apport d'air, une avec un bullage d'air de 5 minutes et une autre avec un bullage d'air de 10 min.

Les résultats (Figure III-18) montrent que sans apport d'air, la relation effet/dose n'est plus linéaire au-delà de 30 Gy. Un effet de saturation est observé au-delà de 30 Gy et la relation effet/dose est plutôt représentée par un polynôme du second degré. La concentration en oxygène dans le gel doit être insuffisante pour permettre la poursuite des mécanismes d'oxydation des ions ferreux.

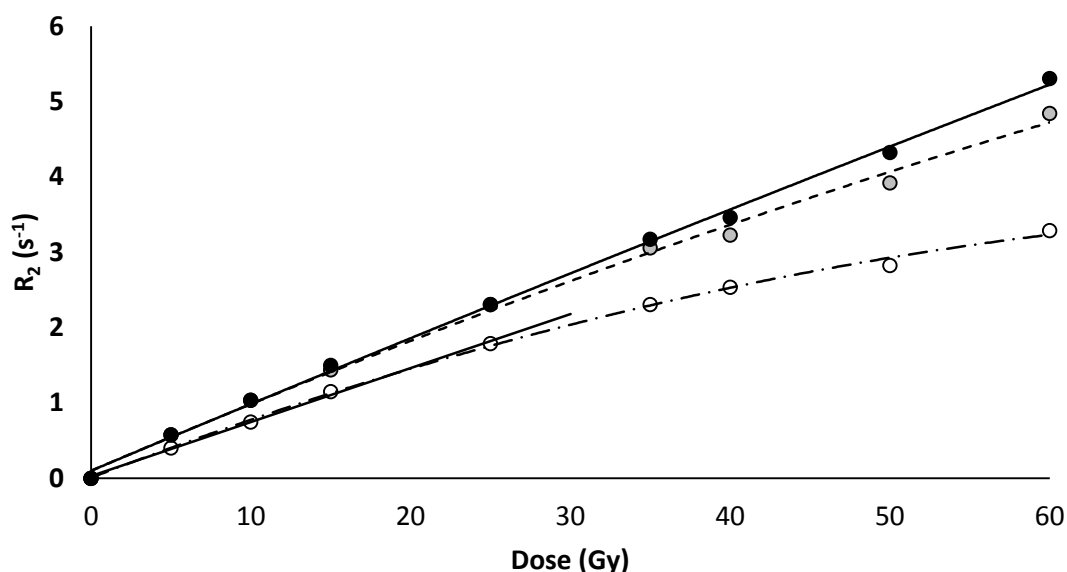


Figure III-60 : Relation effet/dose du gel (7 %_{w/w} gélatine + 10 %_{w/w} saccharose) soumis à un flux d'air de différentes durées pendant la phase de dilution, t = 0 (rond blanc), t = 5 min (rond gris), t = 10 min (rond noir)

Par contre, le domaine de linéarité de la relation effet/dose augmente avec l'utilisation d'un flux d'air. Elle augmente jusqu'à 40 Gy quand le flux d'air est placé pendant 5 minutes et jusqu'à 60 Gy quand le flux d'air est utilisé pendant 10 minutes. La dose utilisée étant généralement inférieure à 60 Gy, un flux d'air de 10 minutes est largement suffisant pour obtenir un domaine de linéarité suffisamment grand.

On remarque également que l'oxygénation du gel par le flux d'air accroît sa sensibilité relaxométrique, ce qui est en bon accord avec les résultats de la littérature [7,43]. Nous allons maintenant nous intéresser à l'influence de la cinétique de refroidissement du gel qui a aussi une influence sur les performances du gel.

7. Influence de la cinétique de refroidissement

7.1. Influence de la cinétique de refroidissement

Kong et al. [59] ont montré que la conductivité thermique des gels de gélatine diminue fortement quand on diminue la température ou quand on augmente la quantité de gélatine. *Kato et al.* [60] ont observé une très grande diminution de la capacité thermique lors que l'on s'approche de la transition sol-gel. Cette variation de la capacité thermique ne permet pas un refroidissement rapide du gel. En effet, à l'approche de la transition sol-gel, une membrane de gel se forme à la surface de la solution entraînant une diminution des échanges thermiques entre le gel et l'extérieur. Cette membrane va entraîner l'apparition de gradient de température au sein du gel.

La membrane étant perméable à l'oxygène [57], la cinétique de refroidissement pourrait influencer la quantité de dioxygène présent dans le gel. La mesure de la concentration en oxygène dissous n'étant

pas réalisable à l'approche de la transition sol-gel, nous avons regardé comment évolue la température au sein de notre gel pendant le refroidissement. Pour cela, un bloc de gel de gel concentré a été coupé en petits cubes, placé dans un bûcher et fondu dans un bain-marie à 40 °C. Une fois le gel entièrement fondu, la solution acide de Fer (II) froide est ajoutée au gel fondu pour obtenir un volume total de 800 mL. Un thermomètre a été placé au centre du volume et deux autres sur les parois du bûcher. Une série de mesures a été réalisée en laissant le gel se former à température ambiante et une autre en le plaçant au réfrigérateur.

L'évolution de la température à l'intérieur de l'hydrogel a été comparée entre un refroidissement lent à la température ambiante et un plus rapide à 4 °C au réfrigérateur (Figure III-19). Les barres d'erreurs donnent l'écart de température entre le centre du gel et les parois du bûcher.

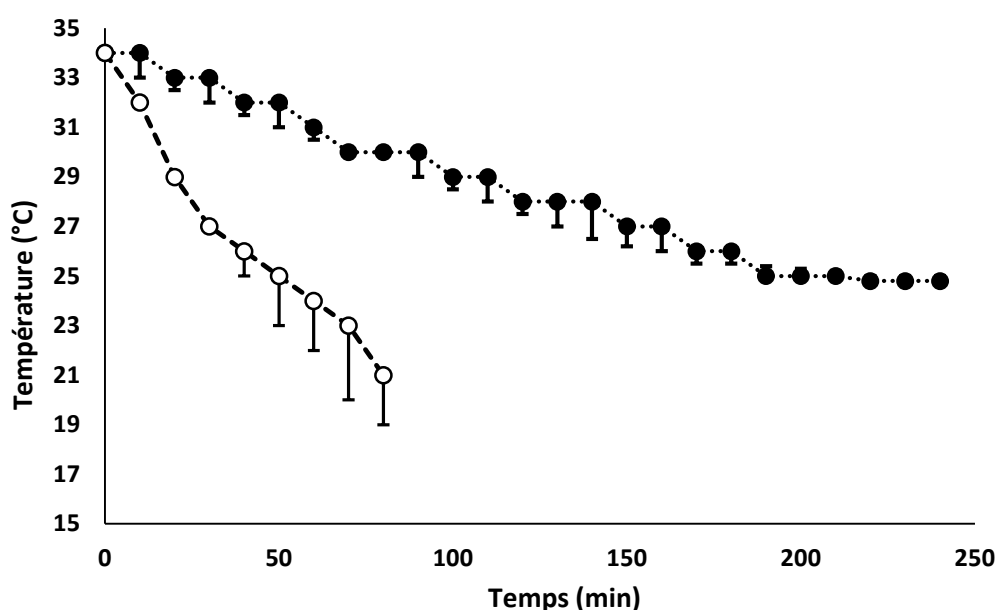


Figure III-61: Variation de la température à l'intérieur de l'hydrogel en fonction du temps : à 25 °C (cercle plein) et à 4 °C (cercle vide).

Pour un volume de 800 mL de gel, la température au centre du gel a mis 5 fois plus de temps à atteindre 25 °C en refroidissant à température ambiante. Néanmoins, l'écart de température entre le centre et la paroi était beaucoup plus important quand le gel est placé au réfrigérateur. Ces gradients de température au sein du gel peuvent entraîner la présence des inhomogénéités ainsi que des gradients de concentrations en oxygène dissous. Cet écart de température entre le centre et la paroi atteint même trois degrés au niveau de la transition sol-gel. L'ensemble des parois se retrouve donc gélifié alors que le centre est encore liquide. Quand le refroidissement est réalisé à température ambiante, l'écart maximum observé n'est que d'un degré.

Fonkwe et al. [37] ont montré que la vitesse de refroidissement affectait la rigidité des gels formés. La quantité totale d'hélice formée dans le système dépend de la vitesse de refroidissement, car des vitesses plus faibles permettent la formation d'un degré plus élevé de structure hélicoïdale ordonnée par rapport aux vitesses de refroidissement rapides [58].

Cependant, un refroidissement lent entraîne la formation d'une membrane fine perméable à l'oxygène qui quand elle devient suffisamment épaisse, emprisonne ce supplément d'oxygène dans son réseau. Une légère sur-réponse du gel (de l'ordre de 5 %) est alors généralement observée au niveau de

l'interface. *Pappas et al.* [61] ont par exemple observé une sur-réponse relativement importante s'étendant sur une région de gel d'environ 3 cm à partir de l'interface. Ce sur-signal peut être attribué à un supplément d'oxygène.

Pour pallier ces problèmes, nous avons décidé de laisser le gel refroidir à température ambiante jusqu'à ce qu'une pellicule de gel commence à se former à la surface de la solution (22 – 23 °C).

Une fois que la solution acide de Fer (II) froide a été ajoutée au gel fondu, la solution a été mise à refroidir à température ambiante sous agitation et sous un flux d'air jusqu'à ce que la température atteigne 24 °C.

Puis nous avons placé le gel au réfrigérateur pour que l'ensemble du gel passe la transition sol-gel rapidement et ainsi obtenir un gel homogène. Le gel est ensuite placé dans la salle d'irradiation quelques heures avant son utilisation. Si le gel est préparé plus en amont de la manipulation, il restera stocké à 4 °C et sera introduit dans la salle d'irradiation une demi-journée avant la manipulation.

La possibilité d'accélérer la congélation du gel à -20 °C a été explorée mais écartée. L'eau à l'intérieur de l'hydrogel a formé des cristaux de glace entraînant un déphasage et la déchirure du matériau. Il n'a pas été possible de récupérer le gel même après refonte du gel à 40 °C.

La réfrigération à 4 °C permettait de refondre sans problème le gel et constitue un bon compromis pour conserver le maximum de dioxygène.

7.2. Influence du volume du gel

La cinétique de refroidissement et les éventuels gradients de température qui en découlent vont dépendre de la quantité de solution à gélifier.

Le Tableau III-5 répertorie les dimensions globales de l'ensemble des éléments qui composent un fantôme de type BOMAB (Figure III-20). Il est conçu pour répondre aux exigences de l'homme de référence décrites dans le rapport ICRP-23 [62]. On peut voir qu'il faut par exemple 17 L de gel pour remplir la seule partie du thorax et seulement 1 L pour le cou. Nos essais sont quant à eux généralement réalisés dans des volumes de 0,1-0.2 L.

La grande diversité de volumes à remplir, nous amène à nous interroger sur l'influence de la température de refroidissement et donc de sa cinétique sur l'homogénéité de température présente au sein de chaque volume.

Tableau III-11 : Volume et forme du fantôme BOMAB

Partie du corps	Forme	Volume (cm ³)
Tête	Cylindre elliptique	3500
Cou	Cylindrique	998
Thorax	Cylindre elliptique	17000
Lombaire	Cylindre elliptique	9990
Cuisses	Cylindrique	6130
Jambes	Cylindrique	3660
Bras	Cylindrique	3724



Figure III-62 : Photo du fantôme BOMAB en position debout

Pour étudier l'influence du volume sur la cinétique de refroidissement, différents volumes de gel (2 L, 1,5 L, 1 L, 800 mL, 500 mL, 250 mL et 100 mL) ont été réalisés. Pour cela, un bloc de gel de gel concentré a été coupé en petits cubes, placé dans un b cher et fondu dans un bain-marie à 40  C. Une fois le gel entièrement fondu, la solution acide de Fer (II) froide est ajoutée au gel fondu pour obtenir un volume total de 800 mL. Un thermomètre a été placé au centre du volume et deux autres sur les parois du b cher. Les gels ont été placés immédiatement au réfrigérateur.

La Figure III-21 montre l'évolution de la température au centre du gel pendant le refroidissement pour chacun des volumes et la Figure III-22 montre la variation de l'écart de température entre le centre et la paroi pendant le refroidissement pour chacun des volumes.

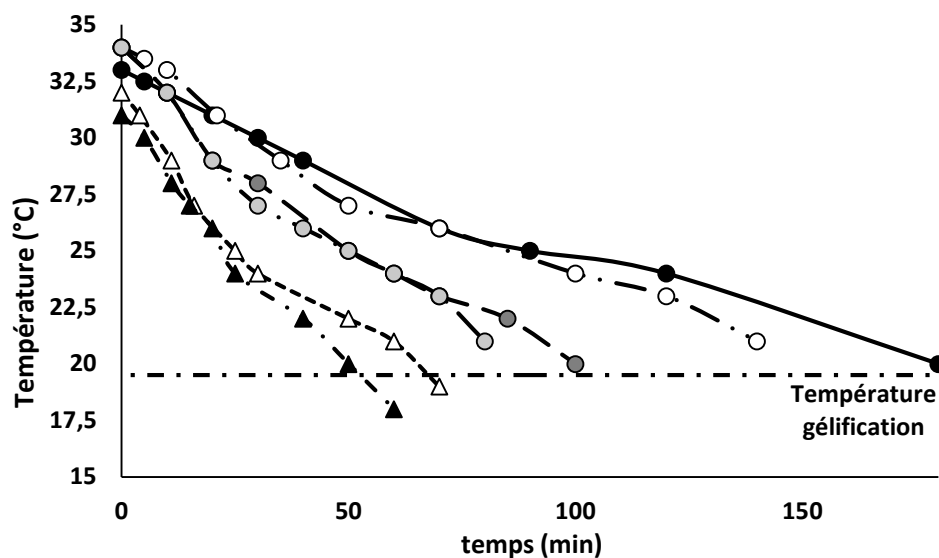


Figure III-63 : Variation de la température à l'intérieur de l'hydrogel en fonction du temps passé dans le réfrigérateur pour des gels de différents volumes : 2000 mL (cercle plein), 1500 mL (cercle vide), 1000 mL (cercle gris foncé), 800 mL (cercle gris clair), 500 mL (triangle vide) et 250 mL (triangle plein)

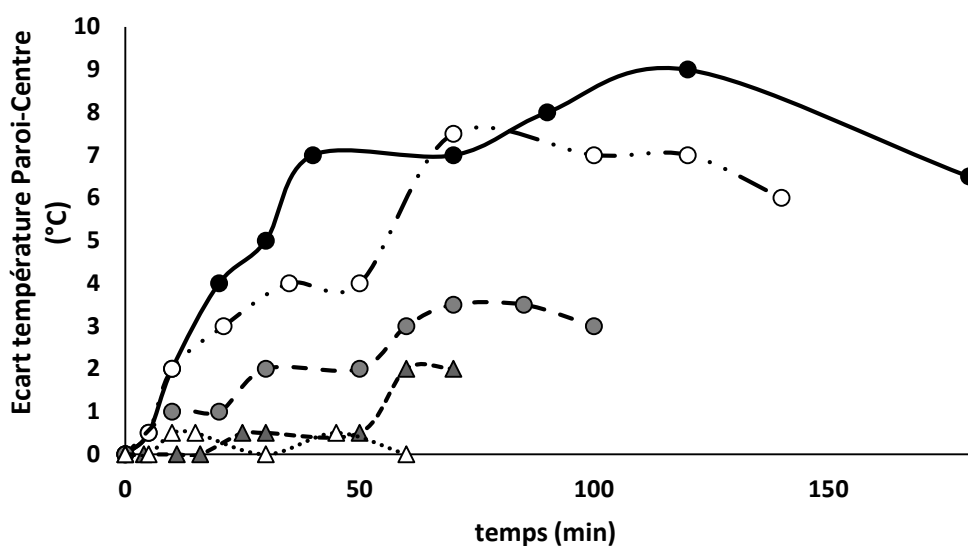


Figure III-64: Ecart de température entre le centre du gel et la paroi du conteneur en fonction du temps passé dans le réfrigérateur pour des gels de différents volumes : 2000 mL (cercle plein), 1500 mL (cercle vide), 1000 mL (cercle gris foncé), 500 mL (triangle plein) et 100 mL (triangle vide)

Les résultats montrent une forte influence du volume sur les écarts entre le centre du gel et la paroi du conteneur pendant le refroidissement du gel. Pour un volume de 100 mL, le gel peut être mis directement à refroidir au réfrigérateur sans se soucier des gradients de température. En effet, l'écart maximum observé était inférieur à 1 °C. A partir de 500 mL, un écart supérieur à 2 °C est observé et un écart de 9 °C est même obtenu à partir de 2 L de gel.

On peut également remarquer qu'il faut 3 h pour faire perdre 15 °C à un gel possédant un volume de 2 L. Même si le refroidissement au réfrigérateur ne démarre qu'à 24 °C après avoir laissé refroidir à température ambiante sous agitation et sous un flux d'air, cela voudrait dire qu'il faudrait quasiment une journée pour qu'un gel du volume du thorax (17 L) atteigne une température de 10 °C et une journée de plus pour atteindre la température de la salle d'irradiation.

Pour ces gros volumes, il vaudrait mieux placer la veille le gel au réfrigérateur pendant une nuit pour que l'ensemble du gel passe la transition sol-gel plus rapidement et ainsi obtenir un gel homogène. Le gel sera ensuite placé dans la salle d'irradiation dès le matin avant son utilisation en fin d'après-midi. La température du gel ne sera pas descendue en dessous de 15 °C et pourra retrouver plus rapidement les 20 °C de la salle d'irradiation.

8. Choix de la formule du gel

Pour fabriquer nos gels, nous avons adapté la composition et la formulation de produits brevetés par notre partenaire MCP (Medical calcium phosphates, Toulouse, France) [63] :

- EasyDosit est un hydrogel principalement constitué de gélatine et de disaccharide ;
- Solifer est une solution aqueuse stabilisée contenant les ions Fe^{2+} .

L'ensemble des observations faites dans ce chapitre ainsi que les études préliminaires au sein du laboratoire de *Vincensini et al.* [43,64,65] ont permis de mettre en place un protocole et une formule adaptée à l'utilisation des produits brevetés par MCP à la dosimétrie par gel.

8.1. Protocole mis en place par MCP

Pour préparer les blocs d'EasyDosit, MCP plaçait les poudres (7 %_{w/w} de gélatine, 10 %_{w/w} disaccharide et 0.1 %_{w/w} d'antifongique) dans le volume d'eau froide nécessaire pour la fabrication de deux blocs. Les poudres étaient ensuite laissées une nuit au repos pour s'hydrater.

Le lendemain, les poudres hydratées étaient placées dans un bain-marie à 40 °C sous agitation lente pendant 4 h. Une fois l'ensemble des poudres dissoutes, la mousse formée à la surface était retirée du bécher et deux blocs étaient coulés dans des moules adaptés. Les blocs étaient ensuite placés dans le réfrigérateur à 7 °C afin d'obtenir une gélification rapide.

8.2. Adaptation de la formule et optimisation de la préparation des blocs d'EasyDosit

La méthode de production en place ne permettait pas de produire de grosses quantités et prenait beaucoup trop de temps pour une production à grande échelle. Les quantités nécessaires pour remplir des fantômes sont de l'ordre de la dizaine de litres et demandent donc une méthode de production optimisée. De plus, la composition des blocs d'EasyDosit a été optimisée afin d'obtenir la sensibilité relaxométrique et la linéarité de la relation effet/dose la plus élevée possible ainsi que la diffusion la plus basse possible. Nous avons également cherché à obtenir un gel ferreux possédant une viscosité et des propriétés mécaniques permettant une manipulation optimisée du gel.

8.2.1. Adaptation des formules

Nous avons vu dans ce chapitre qu'il n'y a pas de composition qui permette de répondre à l'ensemble des critères. Il faut donc faire des compromis. L'augmentation de la quantité de gélatine entraîne une diminution du coefficient de diffusion mais également une diminution de la sensibilité. La présence de saccharose entraîne une augmentation de la sensibilité et une diminution du coefficient de diffusion jusqu'à 12 %_{w/w}. Au-dessus de 20 %_{w/w} de saccharose, le coefficient d'atténuation du gel deviendrait trop élevé et l'équivalence tissulaire serait perdue pour les faibles énergies. L'influence du saccharose n'est vraiment visible que pour des concentrations supérieures à 20 %_{w/w}. Cependant, le saccharose a un effet sur l'élasticité du gel quand sa concentration est supérieure à 4 %_{w/w}. Un compromis a été décidé pour une composition de 7 %_{w/w} de gélatine et 10 %_{w/w} de saccharose.

Afin d'éviter de stocker des gels contenant de la gélatine en milieu acide pendant des périodes trop importantes, nous avons décidé que le gel EasyDosit sera concentré (14 %_{w/w} de gélatine et 20 %_{w/w} de saccharose) et seulement dilué avant la manipulation avec la solution Solifer.

La solution de Solifer a également été adaptée afin d'occuper un volume plus faible et avoir un pH plus adapté à notre gel. Nous avons vu que la valeur de pH optimale semble être entre 2,5 et 3. La quantité d'acide sulfurique a été ajusté afin d'obtenir un pH de 2,7 dans notre gel après dilution. Cette valeur permettrait d'éviter l'auto-oxydation du Fe (II) et d'avoir une viscosité et une élasticité la plus élevée possible. La concentration de sels de Fer (II) présente dans la solution de Solifer était en accord avec la quantité optimale de Fer (II), mesurée par Gensanne [43], pour avoir la sensibilité la plus élevée. La quantité de Fer (II) a été adaptée afin d'obtenir 10^{-3} M de Fer (II) dans notre gel avec une solution de Solifer de 100 mL, le reste de la dilution étant réalisée avec de l'eau distillée.

8.2.2. Optimisation de la préparation des blocs

Afin d'optimiser la production, nous avons réduit le nombre d'étapes et diminué le temps de dissolution de poudre en améliorant le mouillage des poudres. Cette nouvelle méthode permet également d'adapter le volume de production en fonction de la demande.

Pour accélérer la vitesse de chauffe, l'ensemble de l'eau a tout d'abord été chauffé aux micro-ondes afin d'obtenir une température de 60 °C. En parallèle, la gélatine, le disaccharide et l'antifongique sont pesés et mélangés afin de disperser la gélatine faiblement soluble à chaud au milieu des autres composants très solubles à chaud et ainsi éviter la présence d'amas trop importante de gélatine. Les espèces fortement solubles vont se dissoudre au contact de l'eau et la solution ainsi formée englobera entièrement les grains de gélatine qui pourront plus facilement se solubiliser à leur tour. Chaque grain étant mouillé séparément, cette étape va permettre de ne plus avoir besoin de faire gonfler la gélatine et donc de gagner du temps.

Ensuite, l'eau à 60 °C est mise sous agitation, sans être chauffée et le mélange de poudre est ajouté petit à petit en attendant la dissolution totale entre chaque ajout. La vitesse d'agitation était ajustée au fur et à mesure de l'incorporation pour toujours avoir un vortex de faible amplitude. Au bout d'une heure, l'ensemble de la poudre est dissout et la température est environ de 35 °C. Cette diminution lente de la température permet de laisser le temps à la solution de capter une quantité d'oxygène légèrement inférieure à celle présente avant la chauffe.

Une fois le mélange de poudre entièrement dissous, deux gouttes d'antimousse TEGO® (TEGO Foamex 1488, Evonik Industries, Allemagne) sont ajoutés et l'agitation est diminuée pour permettre aux bulles de remonter à la surface et ainsi s'évacuer. Au bout de quelques minutes, la fine pellicule de mousse restante en surface est retirée et le gel est coulé dans des moules afin d'obtenir des blocs de 550 g. Les blocs peuvent être ensuite placés et conservés dans un réfrigérateur réglé à 7 °C.

Cette méthode de production optimisée a donc permis :

- de diviser le temps de chauffe par quatre, limitant la dégradation des protéines de la gélatine et donc améliorant sa durée de vie ;
- d'augmenter la quantité d'oxygène dissous présent dans le gel concentré ;

- ▲ de diminuer, voire presque supprimer la quantité de mousse, limitant la perte de gélatine.

Les blocs d'EasyDosit peuvent être refondus de manière réversible pendant plusieurs cycles. Cependant, des cycles répétés de chauffage affectent les chaînes de protéines, ce qui réduit lentement les propriétés de gélification [66]. Nous avons fixé le nombre de cycles d'utilisation à deux refontes maximums. Au-delà de deux refontes, le gel risquera de perte en rigidité et en résolution spatiale.

Pour réaliser les gels, un bloc de gel EasyDosit est coupé en petits cubes, placé dans un bêcher et fondu dans un bain-marie à 40 °C. En fonction du matériau formulé (tissus-mous, sein, os et poumon), les quantités d'EasyDosit et de solution Solifer seront adaptées et d'autres composés seront ajoutés. Un flux d'air sera placé au-dessus du gel fondu pendant toute la durée de la manipulation.

Les gels sont refroidis à température ambiante jusqu'à ce que la température atteigne 24 °C avant d'être stocké au réfrigérateur. Les gels sont ensuite placés dans la salle d'irradiation quelques heures avant son utilisation. Si le gel est préparé plus en amont de la manipulation, il restera stocké à 4 °C et sera placé dans la salle d'irradiation une demi-journée avant la manipulation.

Pour les gros volumes, le gel est placé au réfrigérateur pendant une nuit pour que l'ensemble du gel passe la transition sol-gel plus rapidement et pour un résultat homogène. Le gel est ensuite placé dans la salle d'irradiation dès le matin avant son utilisation en fin d'après-midi.

Conclusion

Nous avons vu dans ce chapitre qu'il faut faire des compromis pour répondre à un maximum de critères. Un matériau facile à préparer a été réalisé à partir de composés biodégradables peu chers généralement trouvés dans le secteur de l'alimentaire. Ce nouveau matériau possède une sensibilité dosimétrique élevée et une linéarité de la relation effet/dose suffisamment étendue pour avoir une réponse fiable pour l'ensemble de la gamme de dose utilisée en radiothérapie.

L'utilisation du gel EasyDosit et de la solution Solifer vont permettre d'obtenir une grande stabilité dans le temps avec une utilisation possible jusqu'à un an après la fabrication de l'EasyDosit. Une concentration de 14 %_{w/w} en gélatine et 20 %_{w/w} en saccharose a été retenue pour la fabrication de l'EasyDosit, permettant au gel final d'avoir une diffusion de l'agent radiosensible suffisamment faible pour ne pas interférer avec la mesure.

Avec cette composition, le gel formulé peut être facilement coulable, facilement démoulable et avoir une compacité suffisante afin d'éviter l'utilisation d'un conteneur. Cependant le problème de déshydratation du gel en l'absence de conteneur pose problème pour les parties des fantômes qui seront en contact avec l'eau. La présence d'un vernis imperméable sera peut-être nécessaire pour éviter l'évaporation.

Dans le chapitre suivant, nous présenterons la formulation de trois types d'équivalent tissus (tissus mous, os et poumons) et nous réaliserons la caractérisation radiologique de l'équivalent tissu mou.

Bibliographie

- [1] Y. Yang *et al.*, "Preparation and characterization of novel Sulfosalicylic acid-Ferrous-PVA hydrogel as a 3D dosimeter," *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, vol. 304, no. 2, pp. 481–487, May 2015.
- [2] P. V. Prasad, O. Nalcioğlu, and B. Rabbani, "Measurement of Three-Dimensional Radiation Dose Distributions Using MRI," *Radiat. Res.*, vol. 128, no. 1, p. 1, Oct. 1991.
- [3] L. E. Olsson, S. Petersson, L. Ahlgren, and S. Mattsson, "Ferrous sulphate gels for determination of absorbed dose distributions using MRI technique: basic studies," *Phys. Med. Biol.*, vol. 34, no. 1, pp. 43–52, Jan. 1989.
- [4] H. Fricke, "The Reduction of Oxygen to Hydrogen Peroxide by the Irradiation of Its Aqueous Solution with X-Rays," *J. Chem. Phys.*, vol. 2, no. 9, p. 556, 1934.
- [5] E. J. Hart, "Mechanism of the γ -Ray-induced Chain Oxidation of Aqueous Ferrous Sulfate-Formic Acid-Oxygen Solutions," *J. Am. Chem. Soc.*, 1952.
- [6] M. B. Podgorsak, "Nuclear magnetic relaxation characterization of irradiated Fricke solution," *Med. Phys.*, vol. 19, no. 1, p. 87, 1992.
- [7] C. Duzenli, R. Sloboda, and D. Robinson, "A spin-spin relaxation rate investigation of the gelatin ferrous sulphate NMR dosimeter," *Phys. Med. Biol.*, vol. 39, no. 10, p. 1577, 1994.
- [8] B. Hill, S. Å. J. Bäck, M. Lepage, J. Simpson, B. Healy, and C. Baldock, "Investigation and analysis of ferrous sulfate polyvinyl alcohol (PVA) gel dosimeter," *Phys. Med. Biol.*, vol. 47, no. 23, p. 4233, 2002.
- [9] T. V. Pedersen, D. R. Olsen, and A. Skretting, "Measurement of the ferric diffusion coefficient in agarose and gelatine gels by utilization of the evolution of a radiation induced edge as reflected in relaxation rate images," *Phys. Med. Biol.*, vol. 42, no. 8, p. 1575, 1997.
- [10] W. I. D. Rae, "Chelator effect on ion diffusion in ferrous-sulfate-doped gelatin gel dosimeters as analyzed by MRI," *Med. Phys.*, vol. 23, no. 1, p. 15, 1996.
- [11] L. N. De Oliveira, F. G. A. Sampaio, M. V. Moreira, and A. de Almeida, "Measurements of the Fe^{3+} diffusion coefficient in Fricke Xylenol gel using optical density measurements," *Appl. Radiat. Isot.*, vol. 90, pp. 241–244, 2014.
- [12] J. Šolc and V. Spěváček, "New radiochromic gel for 3D dosimetry based on Turnbull blue: basic properties," *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, no. 17, pp. 5095–5107, Sep. 2009.
- [13] T. Kron, D. Jonas, and J. M. Pope, "Fast T1 imaging of dual gel samples for diffusion measurements in NMR dosimetry gels," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 15, no. 2, pp. 211–221, 1997.
- [14] G. Gambarini *et al.*, "Study of light transmittance from layers of Fricke-xylenol-orange-gel dosimeters," *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms*, vol. 213, pp. 321–324, 2004.
- [15] C. Baldock, P. J. Harris, A. R. Piercy, and B. Healy, "Experimental determination of the diffusion coefficient in two-dimensions in ferrous sulphate gels using the finite element method," *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.*, vol. 24, no. 1, pp. 19–30, Mar. 2001.

- [16] L. Jones and P. Atkins, *Chemistry: Molecules, Matter, and change*. W. H. Freeman and Company, 1999.
- [17] J. R. Nixon, P. P. Georgakopoulos, and J. E. Carless, "Diffusion from gelatin-glycerin-water gels," *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 19, no. 4, pp. 246–252, Apr. 1967.
- [18] A. Bigi, G. Cojazzi, S. Panzavolta, K. Rubini, and N. Roveri, "Mechanical and thermal properties of gelatin films at different degrees of glutaraldehyde crosslinking," *Biomaterials*, vol. 22, no. 8, pp. 763–768, 2001.
- [19] P. Davis and B. Tabor, "Kinetic study of the crosslinking of gelatin by formaldehyde and glyoxal," *J. Polym. Sci. Part A Gen. ...*, vol. 1, no. 8409, pp. 799–815, 2003.
- [20] J. E. Crooks, "Measurement of diffusion coefficients," *J. Chem. Educ.*, vol. 66, no. 7, p. 614, Jul. 1989.
- [21] J. Hadgraft, "Calculations of drug release rates from controlled release devices. The slab," *Int. J. Pharm.*, vol. 2, no. 3–4, pp. 177–194, May 1979.
- [22] J. Coulaud, V. Brumas, P. Sharrock, and M. Fiallo, "3D optical detection in radiodosimetry: EasyDosit hydrogel characterization," *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, May 2019.
- [23] N. A. Nikitina, E. A. Reshetnyak, N. V. Svetlova, and N. O. Mchedlov-Petrosyan, "Protolytic properties of dyes embedded in gelatin films," *J. Braz. Chem. Soc.*, vol. 22, no. 5, pp. 857–866, 2011.
- [24] K. Holm, K. Wendin, and A.-M. Hermansson, "Sweetness and texture perceptions in structured gelatin gels with embedded sugar rich domains," *Food Hydrocoll.*, vol. 23, no. 8, pp. 2388–2393, 2009.
- [25] S. Kasapis, I. M. Al-Marhoobi, M. Deszczynski, J. R. Mitchell, and R. Abeysekera, "Gelatin vs polysaccharide in mixture with sugar," *Biomacromolecules*, vol. 4, no. 5, pp. 1142–1149, 2003.
- [26] D. Oakenfull and A. Scott, "Stabilization of gelatin gels by sugars and polyols," *Food Hydrocoll.*, vol. 1, no. 2, pp. 163–175, 1986.
- [27] D. W. James and L. Rintoul, "Protein-water Interactions in solution: the water-gelatin-electrolyte system," *Aust. J. Chem.*, vol. 35, no. 6, pp. 1157–1163, 1982.
- [28] M. J. Tait, A. Suggett, F. Franks, S. Ablett, and P. A. Quickenden, "Hydration of monosaccharides: A study by dielectric and nuclear magnetic relaxation," *J. Solution Chem.*, vol. 1, no. 2, pp. 131–151, 1972.
- [29] Y. H. Choi, S. T. Lim, and B. Yoo, "Measurement of dynamic rheology during ageing of gelatine-sugar composites," *Int. J. food Sci. Technol.*, vol. 39, no. 9, pp. 935–945, 2004.
- [30] N. A. Peppas and A. R. Khare, "Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 11, no. 1–2, pp. 1–35, 1993.
- [31] P. Delahay, M. Pourbaix, and P. Van Rysselberghe, "Potential-pH diagrams," *J. Chem. Educ.*, vol. 27, no. 12, p. 683, Dec. 1950.
- [32] B. Beverskog and I. Puigdomenech, "Revised pourbaix diagrams for iron at 25–300 °C," *Corros. Sci.*, vol. 38, no. 12, pp. 2121–2135, Dec. 1996.
- [33] A. Stefánsson, "Iron(III) Hydrolysis and Solubility at 25 °C," *Environ. Sci. Technol.*, vol. 41, no. 17, pp. 6117–6123, Sep. 2007.

- [34] J. E. Kinsella, *Advances in food and nutrition research*, vol. 33. Academic Press, 1990.
- [35] W. F. Harrington and N. V. Rao, "Collagen structure in solution. I. Kinetics of helix regeneration in single-chain gelatins," *Biochemistry*, vol. 9, no. 19, pp. 3714–3724, 1970.
- [36] Y. H. Kuan, A. M. Nafchi, N. Huda, F. Ariffin, and A. A. Karim, "Effects of sugars on the gelation kinetics and texture of duck feet gelatin," *Food Hydrocoll.*, 2016.
- [37] L. G. Fonkwe, G. Narsimhan, and A. S. Cha, "Characterization of gelation time and texture of gelatin and gelatin--polysaccharide mixed gels," *Food Hydrocoll.*, vol. 17, no. 6, pp. 871–883, 2003.
- [38] C. M. Bryant and D. J. McClements, "Influence of sucrose on NaCl-induced gelation of heat denatured whey protein solutions," *Food Res. Int.*, vol. 33, no. 8, pp. 649–653, 2000.
- [39] S. Kasapis, I. M. A. Al-Marhoobi, and P. Giannouli, "Molecular order versus vitrification in high-sugar blends of gelatin and β -D-glucopyranosyl-L-carrageenan," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 47, no. 12, pp. 4944–4949, 1999.
- [40] M. Tubiana, J. Dutreix, and A. Wambersie, *Radiobiologie*. Hermann, 1986.
- [41] L. J. Schreiner, "Review of Fricke gel dosimeters," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 3, pp. 9–21, 2004.
- [42] B. Reichl, D. Matthaei, J. Richter, and A. Haase, "An automated fast MR-imaging method for localized measurements of dose distributions using NMR-Fricke gel dosimetry. Evaluation of influences on the measurement accuracy," *Strahlentherapie und Onkol. Organ der Dtsch. Rontgengesellschaft...[et al]*, vol. 172, no. 6, pp. 312–319, 1996.
- [43] D. Gensanne, "Design of a new tissue-equivalent gel : applications to three dimensional dosimetry using Magnetic Resonance Imaging," Thèse de l'Université de Toulouse III Paul Sabatier, 2003.
- [44] C. E. Davis, E. T. Oakes, and H. H. Browne, "Viscosity of gelatin solutions," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 43, no. 7, pp. 1526–1538, 1921.
- [45] D. I. Hitchcock, "The isoelectric point of a standard gelatin preparation," *J. Gen. Physiol.*, vol. 14, no. 6, pp. 685–699, 1931.
- [46] C. W. N. Cumper and A. E. Alexander, "The viscosity and rigidity of gelatin in concentrated aqueous systems. I. Viscosity," *Aust. J. Chem.*, vol. 5, no. 1, pp. 146–152, 1952.
- [47] R. J. Naftalin and M. C. R. Symons, "The mechanism of sugar-dependent stabilisation of gelatin gels," *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Biomembranes*, vol. 352, no. 1, pp. 173–178, 1974.
- [48] J. C. Lee and S. N. Timasheff, "The stabilization of proteins by sucrose," *J. Biol. Chem.*, vol. 256, no. 14, pp. 7193–7201, Jul. 1981.
- [49] T. Afrin, S. N. Karobi, M. M. Rahman, M. Y. A. Mollah, and M. A. B. H. Susan, "Water structure modification by sugars and its consequence on micellization behavior of cetyltrimethylammonium bromide in aqueous solution," *J. Solution Chem.*, vol. 42, no. 7, pp. 1488–1499, 2013.
- [50] J. D. Ferry, "Protein gels," in *Advances in protein chemistry*, vol. 4, Elsevier, 1948, pp. 1–78.
- [51] S. Shimizu and N. Matubayasi, "Gelation: The role of sugars and polyols on gelatin and agarose," *J. Phys. Chem. B*, vol. 118, no. 46, pp. 13210–13216, 2014.
- [52] E. T. Oakes and C. E. Davis, "Jell strength and viscosity of gelatin solutions," *Ind. Eng. Chem.*, vol. 14, no. 8, pp. 706–709, 1922.

- [53] R. J. Croome, "Acid and alkaline hydrolysis of gelatin," *J. Appl. Chem.*, vol. 3, no. 6, pp. 280–286, 1953.
- [54] C. Cumper and A. Alexander, "The Viscosity and Rigidity of Gelatin in Concentrated Aqueous Systems. II. Rigidity," *Aust. J. Chem.*, vol. 5, no. 1, p. 153, 1952.
- [55] V. Dedieu *et al.*, "Development of a new tissue equivalent material for 3D chemical dosimetry by MRI and feasibility of e-control service of TPS," *Phys. Medica*, vol. 31, pp. e50–e51, Nov. 2015.
- [56] C. Stien *et al.*, "Characterization of a new tissue-equivalent dosimeter for 3D dose distribution measurements," *Phys. Medica*, vol. 31, p. e52, Nov. 2015.
- [57] F. S. Hom, S. A. Veresh, and W. R. Ebert, "Soft gelatin capsules II: Oxygen permeability study of capsule shells," *J. Pharm. Sci.*, vol. 64, no. 5, pp. 851–857, 1975.
- [58] D. A. Ledward, "Gelation of gelatin," *Funct. Food Macromol.*, pp. 171–201, 1986.
- [59] J.-Y. Kong, O. Miyawaki, K. Nakamura, and T. Yano, "The 'Intrinsic' Thermal Conductivity of Some Wet Proteins in Relation to Their Hydrophobicity: Analysis on Gelatin Gel," *Agric. Biol. Chem.*, vol. 46, no. 3, pp. 783–788, Mar. 1982.
- [60] Y. Kato, T. Hagiwara, T. Suzuki, and R. Takai, "The Effect of Thermal History on The Glass Transition of Dried Gelatin Gel," *Trans. Res. Soc. JAPAN*, vol. 26, no. 2, pp. 659–662, 2001.
- [61] E. P. Pappas, V. Peppas, C. J. Hourdakakis, P. Karaiskos, and P. Papagiannis, "On the use of a novel Ferrous Xylenol-orange gelatin dosimeter for HDR brachytherapy commissioning and quality assurance testing," *Phys. Medica*, vol. 45, pp. 162–169, Jan. 2018.
- [62] ICRP, *Reference Man: Anatomical, Physiological and Metabolic Characteristics. Publication 23*. Oxford, England, 1975.
- [63] C. Sharrock, "Radiation dosimetry gel, useful for e.g. verifying the doses of ionizing radiation in a conformational radiotherapy, comprises components including a matrix, a solvent, a radiation sensitizer, a modifier and additives," 2994601, 2012.
- [64] D. Gensanne, G. Josse, J. M. Lagarde, and D. Vincensini, "A post-processing method for multiexponential spin–spin relaxation analysis of MRI signals," *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, no. 16, p. 3755, 2005.
- [65] D. Gensanne, G. Josse, J. M. Lagarde, and D. Vincensini, "High spatial resolution quantitative MR images: an experimental study of dedicated surface coils," *Phys. Med. Biol.*, vol. 51, no. 11, p. 2843, 2006.
- [66] W. M. Ames, "Heat degradation of gelatin," *J. Soc. Chem. Ind.*, vol. 66, no. 8, pp. 279–284, 1947.

Chapitre IV : Caractérisation du nouveau gel ferreux (EasyDosit)

La délivrance des rayons ionisants a énormément progressé ces dernières années avec l'émergence de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et l'arcthérapie volumique modulée qui permet le fractionnement et la modulation de la dose. L'homogénéisation de la dose aux volumes cibles dépend aujourd'hui de l'énergie des rayons ionisants, l'incidence et le nombre de faisceaux, la répartition des pondérations, les épaisseurs des tissus traversées et les masses volumiques des tissus.

Les dosimètres doivent donc s'adapter afin de correspondre aux mieux aux besoins de la radiothérapie d'aujourd'hui. Ces dosimètres doivent à la fois permettre de mesurer de forts gradients de doses et cela sur une gamme importante et de mesurer la dose dans le volume irradié avec une bonne résolution. Ces dosimètres devront également être anthropomorphes et chaque tissu (tissus mous, poumon, os, etc.) contenu dans le fantôme devra être un matériau possédant des propriétés radiologiques similaires à celles des tissus biologiques.

Il n'y actuellement aucun dosimètre sur le marché répondant pleinement aux besoins des physiciens médicaux. Une gamme de dosimètres équivalent tissus-mous, seins, os et poumons est réalisée à partir d'un nouvel hydrogel EasyDosit mis au point par MCP [1] (MCP, Toulouse, France), améliorés dans le chapitre III en suivant un cahier des charges définis au préalable avec l'aide de physiciens médicaux afin de répondre au mieux à la demande.

Dans ce chapitre, le cahier des charges est d'abord décrit. La formulation des différents équivalents est ensuite détaillée et la caractérisation radiologique est enfin réalisée pour l'équivalent tissu-mou.

1. Réalisation du cahier des charges

Pour réaliser ces dosimètres, nous nous sommes intéressés, dans un premier temps, aux différents rapports de la Commission internationale des unités et mesures radiologiques (ICRU) et de l'Association Américaine des Physiciens en Médecine (AAPM) qui fournit des recommandations concernant la définition de l'équivalence tissulaire et des grandeurs permettant de la caractériser. Ces organismes donnent également des critères permettant de considérer un matériau comme un dosimètre.

Dans son rapport 48 [2], l'ICRU a indiqué que l'appariement de la composition en hydrogène et en azote permettait d'obtenir une équivalence tissulaire pour les neutrons de faible énergie. Les concentrations d'azote et d'hydrogène contribuent le plus fortement au kerma neutronique. L'AAPM [3] souligne tout d'abord l'appariement des propriétés d'absorption et de diffusion des neutrons sur la gamme des énergies utilisées en thérapie neutronique, et cette recommandation figurait également

dans le rapport 48 de l'ICRU [2]. AAPM a également indiqué que la composition du matériau doit être bien définie, que le matériau doit être stable et que les produits doivent être facilement trouvables. Cependant, afin de définir la méthode de préparation appropriée, il est important de savoir comment plusieurs paramètres physiques (viscosité, diffusion, etc.) sont influencés par la composition.

Suite à ces recommandations et à la concertation des physiciens médicaux et des chimistes de notre laboratoire, nous avons défini dix critères que nos matériaux équivalents-tissus devaient valider pour satisfaire notre cahier des charges et ainsi être considérés comme des dosimètres correspondant aux besoins.

Pour être un bon dosimètre, ce matériau doit posséder :

- i. des propriétés radiologiques similaires à celles des tissus biologiques, telles que le coefficient d'atténuation massique (μ/ρ), le coefficient d'absorption massique en énergie (μ_{en}/ρ), le pouvoir d'arrêt total massique (S/ρ), le pouvoir de diffusion massique (T/ρ), le facteur kerma et la masse volumique ;
- ii. une réponse linéaire de l'agent radiosensible dans une plage de doses étendue ;
- iii. une relation dose / réponse indépendante de l'énergie de radiation ;
- iv. une sensibilité reproductible d'un lot à l'autre.

De plus, un radiodosimètre chimique doit être :

- v. facile à préparer, sans composés toxiques ni déchets et à faible coût ;
- vi. formulés avec des matériaux afin d'avoir une morphologie et des propriétés mécaniques proches des tissus biologiques ;
- vii. contenant suffisamment de dioxygène pour permettre la radiolyse de l'eau ;
- viii. avoir une compacité suffisante afin d'éviter qu'un conteneur externe n'améliore la précision en minimisant les artefacts de bord.

Dans le cas spécifique des gels chimiques de type ferreux :

- ix. les ions Fe (III) doivent être présents sous une forme stable sans déstabiliser la structure du gel ;
- x. la diffusion de l'agent radiosensible doit être supprimée ou réduite afin d'éviter la perte des informations spatiales.

Dans le chapitre III, nous avons déjà validé une partie de ces critères en étudiant l'influence des différents composants du gel (gélatine, saccharose, acide sulfurique, sels de fer) sur les propriétés physiques des dosimètres tels que la masse volumique, la viscosité, les propriétés mécaniques, la température de gélification, le dioxygène dissous afin d'obtenir le gel le plus stable possible. Dans ce chapitre, nous allons tout d'abord vérifier l'équivalence tissulaire de l'ensemble des matériaux formulés (tissus-mous, sein, os et poumon). Puis, nous allons étudier les propriétés radiologiques des gels équivalents tissus-mous.

2. Formulation de gels équivalent-tissus

L'ensemble de nos gels sont formulés à partir du gel EasyDosit et de la solution paramagnétique Solifer brevetés par MCP [6]. L'utilisation du gel EasyDosit et de la solution Solifer vont permettre d'obtenir une grande stabilité dans le temps avec une utilisation possible jusqu'à un an après la fabrication de l'EasyDosit.

Dans le chapitre III, nous avons vu qu'une concentration de 14 %_{w/w} en gélatine et 20 %_{w/w} en saccharose est retenue pour la fabrication de l'EasyDosit, permettant au gel final d'être facilement coulable, facilement démoulable et d'avoir une compacité suffisante afin d'éviter l'utilisation d'un conteneur. Avec cette composition, la diffusion de l'agent radiosensible sera suffisamment faible pour ne pas interférer avec la mesure.

La solution de Solifer a également été adaptée afin d'occuper un volume plus faible et le pH est ajusté pour permettre d'éviter l'auto-oxydation du Fe (II) et avoir une viscosité et une élasticité la plus élevée possible. La quantité de sels de Fer (II) est adaptée afin d'obtenir une concentration de $10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ en Fer (II) dans le gel final.

Dans cette partie, nous allons voir le protocole de fabrication de quatre types de gel équivalent tissus : tissus-mous, poumons, os et seins.

2.1. Préparation d'un fantôme de thorax

2.1.1. Gel équivalent-tissus mous (EasyDosit Soft, EDSOFT)

Un bloc EasyDosit de 550 g est coupé en petits cubes, placé dans un bûcher et fondu dans un bain-marie à 40 °C. Un flux d'air est placé au-dessus du gel fondu pendant toute la durée de la manipulation.

Une fois fondu, 100 g du Solifer et 450 g d'eau distillée sont ajoutés sous agitation. Le mélange a ensuite été agité à 1000 tr/min pendant cinq minutes.

Le gel équivalent tissu-mou EDSOFT est refroidi à température ambiante jusqu'à ce que la température atteigne 24 °C avant d'être stocké au réfrigérateur. Il sera placé dans la salle d'irradiation quelques heures avant son utilisation. Si le gel est préparé plus en amont de la manipulation, il restera stocké à 4 °C et sera placé dans la salle d'irradiation une demi-journée avant la manipulation.

2.1.2. Matériau équivalent-os (Light EasyDosit Bone et Heavy EasyDosit Bone)

Deux types de gels équivalents-os cortical sont réalisés. Dans les deux cas, une charge minérale est dispersée dans la matrice de gélatine EasyDosit afin d'obtenir des os plus ou moins denses avec différentes propriétés physico-chimiques.

Le premier matériau équivalent-os est fabriqué en utilisant du sulfate de calcium ($\text{CaSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) comme charge minérale (Light EasyDosit Bone) et la solution de Solifer est ajoutée à la matrice pour pouvoir l'utiliser comme dosimètre.

Le second (Heavy EasyDosit Bone) contient en plus de la poudre d'hydroxyapatite. Il possède une masse volumique supérieure à celle du LEDBone, avec une composition élémentaire plus proche de l'os cortical. HEDBone étant incompatible avec la solution Solifer, il ne peut pas être utilisé comme dosimètre. En effet, l'hydroxyapatite apportant pourtant une meilleure équivalence tissulaire que le sulfate de calcium, interfère avec le temps de relaxation des ions paramagnétiques présents dans la solution de Solifer [4].

La préparation du gel équivalent osseux est réalisée en trois étapes : le mouillage des charges minérales, l'empilage et la dispersion dans EasyDosit. Le mouillage des charges permet d'éliminer l'air adsorbé sur la surface de la poudre, limitant la quantité de bulles d'air qui faussent les valeurs de masse volumique. La phase d'empilage va permettre d'obtenir une pâte homogène très visqueuse, assurant une bonne répartition des charges.

De petits cubes d'EasyDosit (LEDBone : 60 g ; HEDBone : 30 g) sont placés dans un bêcher et fondus dans un bain-marie à 40°C. Un flux d'air est placé au-dessus du gel fondu pendant toute la durée de la manipulation. Entre temps, la poudre minérale (LEDBone : 205 g de sulfate de calcium ; HEDBone : 100 g de sulfate de calcium et 43 g d'hydroxyapatite) est mouillée par une solution contenant du dodécylsulfate de sodium (SDS, 0,25 %_{w/w}) et de sorbitol (LEDBone : 6 g ; HEDBone : 3 g) dissous dans un mélange d'eau (LEDBone : 22 g ; HEDBone : 10 g), glycérol (8 g) et Solifer (seulement pour LEDBone : 12 g). La phase d'empilage est alors réalisée manuellement pendant 5 min.

Ensuite, le gel EasyDosit fondu est ajouté à la pâte et la totalité de la préparation est mélangée avec un agitateur à hélice pour disperser les charges et homogénéiser la suspension. Enfin, les équivalents osseux EDBone sont coulés dans le moule adapté et refroidis à température ambiante jusqu'à ce que la température atteigne 24 °C avant d'être stockés au réfrigérateur. Il sera placé dans la salle d'irradiation quelques heures avant son utilisation. Si le gel est préparé plus en amont de la manipulation, il restera stocké à 4 °C et sera placé dans la salle d'irradiation une demi-journée avant la manipulation.

2.1.3. Matériau équivalent-poumon (EasyDosit Lung, EDLung)

Tout d'abord, 132 g d'EasyDosit est fondu dans un bain-marie à 40 °C. Un flux d'air est placé au-dessus du gel fondu jusqu'à son incorporation. En parallèle, du SDS (0,75 %_{w/w}) est dissous dans une solution contenant de l'eau (30 g), du glycérol (20 g) et du Solifer (14 g) et du formaldéhyde (1 %_{w/w}). Ce dernier est utilisé en tant qu'agent de réticulation de la gélatine [5]. Le gel fondu est ensuite ajouté et la préparation entière est émulsionnée avec un agitateur à hélice. Selon le temps d'agitation appliqué, des valeurs de masse volumique comprises entre 500 kg.m⁻³ et 200 kg.m⁻³ pourront être obtenues. Pour cette étude, une masse volumique de 260 kg.m⁻³ est définie. Celle-ci est proche de celle d'un poumon dit « inhale » et correspond à celle de l'équivalent-poumon de Griffith [6].

Finalement, l'équivalent poumon EDLung est coulé dans le moule adapté et refroidi à température ambiante jusqu'à ce que la température atteigne 24 °C avant d'être stocké au réfrigérateur. Il sera placé dans la salle d'irradiation quelques heures avant son utilisation. Si le gel est préparé plus en amont de la manipulation, il restera stocké à 4 °C et sera placé dans la salle d'irradiation une demi-journée avant la manipulation.

EDSoft, LEDBone et EDLung correspondant aux nouveaux tissus équivalents sont présentés sur la Figure IV-1.

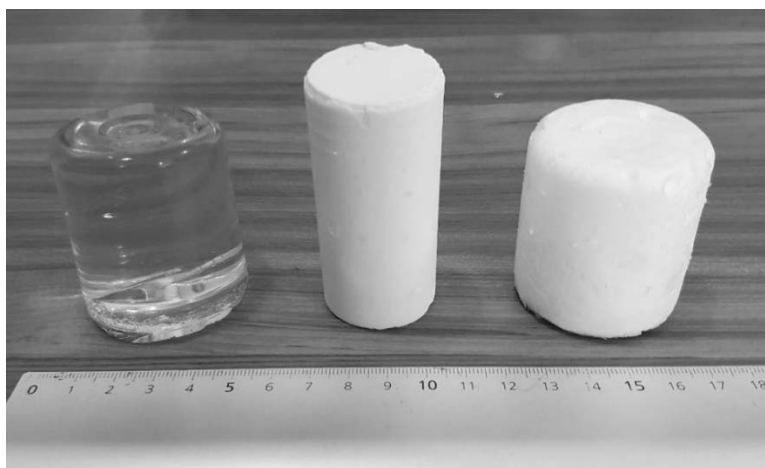


Figure IV-65: EDSOFT, LEDBone et EDLung

2.1.4. Gel équivalent-sein (EasyDosit Breast, EDBreast)

Un fantôme mammaire imitant les propriétés mécaniques du sein est préparé en mélangeant de l'EasyDosit (28 %_{w/w}), glycérine (65 %_{w/w}) et de l'eau afin d'obtenir un module de $(73,08 \pm 6,20)$ kPa (masse volumique de 1180 kg.m⁻³). La fluorescéine est ajoutée en tant que colorant afin d'obtenir un meilleur contraste dans les images. Le mélange est versé dans le moule fantôme, une sphère en plastique de 10 cm de diamètre, puis refroidi à température ambiante et stocké à 4 °C (Figure IV-2).

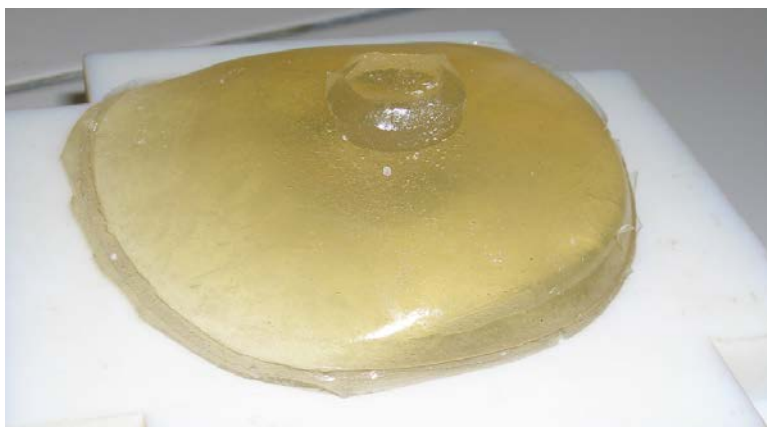


Figure IV-66 : Exemple de moulage anthropomorphe d'un sein bonnet B avec un moule développé par l'IRSN [7]

Cet EDBreast possède une bonne équivalence tissulaire d'un point de vue des propriétés mécaniques mais pas vis-à-vis des propriétés radiologiques. C'est pourquoi l'EDBreast n'est pas exploité pour la dosimétrie.

3. Equivalence tissulaire des différents matériaux

La physique de la radiothérapie [8] indique que les propriétés physiques les plus importantes des matériaux équivalents aux tissus sont le coefficient d'atténuation massique, le coefficient d'absorption massique, le pouvoir d'arrêt total et le pouvoir de diffusion.

3.1. Masse volumique des matériaux

Tous les produits contenus dans les différents gels équivalents tissulaires sont présentés dans le Tableau IV-1. La masse volumique est calculée à partir de la Relation IV-1 :

$$1/\rho = \sum_i \gamma_i / \rho_i \quad \text{Relation IV-1}$$

ρ (kg/m³) est la masse volumique du matériau, ρ_i est la masse volumique et γ_i la fraction massique du $i^{\text{ème}}$ constituant. Les valeurs utilisées dans les calculs, reportées dans le Tableau IV-1, proviennent de la fiche technique du fournisseur.

Tableau IV-12 : Masse volumique des différents produits contenus dans les matériaux équivalents-tissulaires

Produits	Fabriquants	Masse volumique (kg/m ³)
EasyDosit	MCP, France	1083
Solifer	MCP, France	1004
SDS	Acros Organics, France	1010
Glycérol	Acros Organics, France	1474
Sorbitol	Louis François, France	1670
Formaldehyde	Fluka, France	1080
Sulfate de Calcium	Chem-Lab, France	2960
Hydroxyapatite	Prayon, Belgium	3140
Eau distillée	/	1000

Les masses volumiques fantômes sont mesurées expérimentalement en convertissant les unités Hounsfield (HU) des images CT de nos fantômes en valeurs de masse volumique. Ces images sont obtenues avec un scanner CT GE Optima CT 580 RT (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA).

La masse volumique a également été mesurée par la méthode dite de la « poussée d'Archimède », en pesant et mesurant le volume d'échantillons de nos gels. Pour réaliser ces mesures, les échantillons sont plongés dans de l'eau et les augmentations de volume sont alors mesurées. L'équivalent poumon étant un matériau spongieux, le dimensionnement de son volume est déterminé en mesurant les longueurs caractéristiques d'un échantillon cylindrique et en calculant ensuite son volume à l'aide de ces valeurs.

Dans le Tableau IV-2, on donne les valeurs des masses volumiques des matériaux qui sont :

- ▲ calculées à partir de leur composition chimique,
- ▲ déterminées après conversion des unités Hounsfield en valeurs de masse volumique,
- ▲ mesurées par poussée d'Archimède des échantillons.

Tableau IV-13 : Masse volumique de l'EDSoft, EDLung et LEDBone (kg/m³)

Method	EDSoft	EDLung	LEDBone
Masse volumique calculée	1040	260	1600
Mesure par scanner CT	1040±21	260±22	1350±19
Mesure par poussée d'Archimède	1080±33	200±15	1350±41

Pour EDSOFT, les valeurs calculées et mesurées sont quasiment identiques. Dans le cas de EDLung, la valeur obtenue par la mesure de la compacité était inférieure en raison de la difficulté de mesurer exactement les dimensions des échantillons spongieux.

Pour LEDBone, les valeurs expérimentales étaient inférieures à la valeur théorique. Une explication possible est liée au sulfate de calcium (également appelé plâtre) utilisé comme charge minérale CaSO₄.5H₂O. En fait, la porosité du plâtre dépend de la quantité d'eau présente [9] et dans notre cas, il est difficile de connaître la quantité totale d'eau car le sulfate de calcium a pu absorber une partie de l'humidité ambiante. Nous aurons plutôt tendance à utiliser les valeurs de masse volumique mesurées plutôt que celles calculées. Nous allons maintenant nous intéresser à la composition élémentaire de ces matériaux.

3.2.Composition élémentaire

La composition élémentaire de nos matériaux équivalents tissulaires est comparée à celle d'autres fantômes actuellement référencés dans la littérature. Le Tableau IV-3 montre la composition élémentaire en pourcentage massique (w/w) de chaque constituant pour différents substituts des tissus mous. La référence de la composition des tissus mous est celle décrite dans le rapport de l'ICRU [6]. Par comparaison, les valeurs correspondantes pour le gel d'agarose (à base de polysaccharides) [10] et pour trois gels polymères, le PVA (à base d'alcool polyvinylique) [11], PAGAT (à base d'acrylamide / gélatine) et MAGIC (à base d'acide méthacrylique / gélatine) [12] sont rapportés.

Tableau IV-14 : Les compositions élémentaires des tissus mous et de certains substituts

Elément	Pourcentage (w/w)					
	Tissus mous	EDSoft	Gel Agarose	Gel PVA	PAGAT	MAGIC
Hydrogène	10.2	10.32	11.06	10.74	10.68	10.41
Carbone	14.3	7.73	0.69	10.88	5.67	9.09
Azote	3.4	1.25	4.20E-03	2.24E-03	2.03	1.43
Oxygène	70.8	80.34	87.91	78.06	81.62	79.07
Sodium	0.2	-	2.51E-04	-	-	-
Phosphore	0.3	-	-	-	1.54E-03	-
Souffre	0.3	0.35	0.33	0.32	-	4.02E-04
Chlore	0.2	-	3.86E-04	-	1.77E-03	-
Potassium	0.3	-	-	-	-	-
Fer	-	7.71E-03	8.38E-03	2.23E-03	-	-
Cuivre	-	-	-	-	-	7.97E-04
Masse volumique (kg/m ³)	1000	1040	1004	1040	1024	1037

Tous ces matériaux ont une masse volumique proche de celle des tissus mous. EDSOFT a une composition en carbone-oxygène assez éloignée de celle des tissus mous, mais cette différence est commune aux autres fantômes. Le gel d'agarose diffère plus que les autres matériaux, surtout en ce qui concerne la composition en carbone et en azote et ce malgré une masse volumique semblable à celle du tissu de référence. Les gels EDSOFT et polymères semblent être les plus proches des tissus mous en ce qui concerne leur composition mais ils ont une masse volumique légèrement plus élevée.

Ensuite, la composition élémentaire de différents substituts osseux est donnée dans le Tableau IV-4. Les références des compositions osseuses corticales et compactes proviennent du rapport de l'ICRU [6]. Pour comparaison, les compositions des matériaux B100 et B-110 (à base de nylon et de fluorure de calcium) sont rapportées dans le Tableau IV-4 [13].

Dans les deux cas, la masse volumique des deux échantillons d'EDBone est plus proche de la masse volumique du tissu de référence que celle du matériau à base de nylon. Le LEDBone a presque la même masse volumique que l'os cortical léger (os compact). Cependant, nos matériaux ont une proportion inférieure en azote.

Enfin, les compositions de différents substituts pulmonaires sont présentées dans le Tableau IV-5. Les compositions de la référence du tissu pulmonaire « Inhale », du poumon Alderson, du poumon Griffith et du poumon LN 10/75, données par l'ICRU, sont rapportées pour comparaison [6]. Différentes quantités d'air sont ajoutées aux poumons « Inhale » pour calculer la composition de la référence de chaque équivalent pulmonaire afin de s'adapter aux différentes masses volumiques.

Tableau IV-15 : Les compositions élémentaires de l'os cortical et compact ainsi que certains de leurs substituts

Elément	Pourcentage (w/w)					
	Os Cortical	HEDBone	B-110	Os Compact	LEDBone	B-100
Hydrogène	3.40	3.23	3.55	6.40	5.09	6.55
Carbone	15.50	5.67	3.72	27.80	6.80	53.69
Azote	4.20	0.42	3.97	2.70	0.66	2.15
Oxygène	43.50	54.13	4.53	41.00	61.33	3.21
Fluorine	-	-	24.93	-	-	16.74
Sodium	0.10	0.03	-	-	0.02	-
Magnésium	0.20	-	-	0.20	-	-
Phosphore	10.30	3.99	-	7.00	-	-
Souffre	0.30	11.03	-	0.20	11.97	-
Calcium	22.50	21.49	26.29	14.70	14.12	17.66
Fer	-	-	-	-	0.02	-
Masse volumique (kg/m ³)	1920	1940	1788	1850	1600	1450

Tableau IV-16 : Les compositions élémentaires du poumon et de certains substituts.

Elément	Pourcentage (w/w)				
	Poumon « Inhale »	EDLung	Poumon Alderson	Poumon LN10/75	Poumon Griffith
Hydrogène	10.27	9.78	5.7	8.4	8
Carbone	10.47	13.92	74	60.4	60.79
Azote	3.29-3.35	1.77	2	1.7	4.2
Oxygène	74.72-74.76	74.03	18.1	17.3	24.8
Sodium	0.2	0.06	-	-	-
Magnésium	-	-	-	11.4	0.1
Silicium	-	-	-	0,70	-
Phosphore	0.2	-	-	-	-
Sulfure	0.3	0,43	-	-	-
Chlore	0.3	-	-	0,10	-
Potassium	0.2	-	-	-	-
Calcium	-	-	-	-	2.1
Fer	-	0.01	-	-	-
Antimoine	-	-	0.2	-	0.02
Masse volumique (kg/m ³)	260-320	260	320	310	260

Excepté pour le EDLung, tous les substituts ont une composition en carbone-oxygène assez éloignée du tissu pulmonaire. Les substituts existants contiennent une faible quantité d'oxygène compensée par l'augmentation du carbone. EDLung est le seul à avoir une composition presque identique à celle du poumon décrite par l'ICRU. Nous allons maintenant nous intéresser à la quantification de l'équivalence tissulaire en termes de photon, d'électron et de neutron.

3.3. Equivalence tissulaire

L'équivalence tissulaire de nos matériaux est calculée pour les électrons et les photons en termes de coefficient d'atténuation massique (μ/ρ), de coefficient d'absorption massique en énergie (μ_{en}/ρ), de pouvoir d'arrêt total massique (S/ρ), de pouvoir de diffusion massique (T/ρ), sur une gamme d'énergie de 0,01 à 50 MeV.

Pour les neutrons, l'équivalence est indiquée en termes de facteurs kerma. La valeur des facteurs kerma de chacun des éléments provient des tables de *Caswell et al.* [14] et la règle du mélange de Bragg est utilisée. Ces facteurs sont calculés pour chacun des tissus biologiques de référence et leurs substituts pour des valeurs d'énergie comprises entre 10 eV et 10 MeV.

Les différents résultats sont exprimés sous la forme d'un rapport entre le coefficient du substitut et celui du tissu biologique de référence. Les valeurs autour de 1 indiquent que les propriétés radiologiques des substituts sont similaires à celles des tissus biologiques.

3.3.1. Equivalence photonique et électronique

Le coefficient d'atténuation massique (μ/ρ), le coefficient d'absorption massique en énergie (μ_{en}/ρ), le pouvoir d'arrêt total massique (S/ρ), le pouvoir de diffusion massique (T/ρ) de l'EDSoft sont calculés sur une gamme d'énergie de 0,01 à 50 MeV. Les coefficients de EDSOFT sont comparés à ceux de substituts ferreux des tissus mous trouvés dans la littérature (Tableau IV-6). Les valeurs autour de 1 indiquent que les propriétés radiologiques des substituts sont similaires à celles des tissus biologiques. L'analyse des données révèle qu'EDSOFT est très proche des tissus mous pour les photons et les électrons entre 0,1 et 10 MeV.

EDSOFT a les mêmes coefficients d'atténuation massique (μ/ρ) (ratios de 0.99 ± 0.02) que le tissu mou pour des énergies comprises entre 0,1 et 10 MeV. Le coefficient d'absorption massique en énergie (μ_{en}/ρ) est également très proche du tissu mou avec une déviation de 3 - 4 % pour les énergies les plus faibles, alors que le pouvoir d'arrêt total massique (S/ρ), le pouvoir de diffusion massique (T/ρ) sont semblables à ceux du tissu mou (> 1 %). Le gel d'agarose possède les coefficients les plus proches des tissus mous. Une déviation moyenne de 1 % est observée avec une déviation maximum de 2 % pour μ_{en}/ρ à faible énergie.

Les propriétés radiologiques de EDBreast sont également comparables à celles des substituts polymères (Tableau IV-7). Pour ces gels polymères, le pouvoir d'arrêt total massique (S/ρ) et le pouvoir de diffusion massique (T/ρ) sont semblables à ceux du tissu mou (> 1 %). Cependant le coefficient d'absorption massique en énergie (μ_{en}/ρ) et le coefficient d'atténuation massique (μ/ρ), sont plus éloignés pour les faibles énergies avec une déviation de 6 - 7 %.

Tableau IV-17 : Comparaison des rapports des quantités caractéristiques d'électrons et de photons de certains substituts chimiques par rapport à la référence des tissus mous pour des énergies comprises entre 10 keV et 50 MeV

	Energie (MeV)							
	0.01	0.05	0.1	0.5	1	5	10	50
(μ/ρ) – EDSOFT	0,97	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,01
(μ/ρ) - Gel Agarose	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,02
(μ/ρ) - Gel PVA	0,94	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
(μ_{en}/ρ) – EDSOFT	0,97	0,96	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,01
(μ_{en}/ρ) - Gel Agarose	1,02	0,99	1,00	1,01	1,01	1,01	1,01	1,02
(μ_{en}/ρ) – PVA	0,95	0,95	0,99	1,01	1,01	1,00	1,00	1,00
(S/ρ) – EDSOFT	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,01	1,01	1,01
(S/ρ) - Gel Agarose	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,02	1,02	1,03
(S/ρ) - Gel PVA	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01
(T/ρ) – EDSOFT	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01
(T/ρ) - Gel Agarose	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02
(T/ρ) – Gel PVA	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

Tableau IV-18 : Comparaison des rapports des quantités caractéristiques d'électrons et de photons de certains substituts de polymères par rapport à la référence du tissu mou pour des énergies comprises entre 10 keV et 50 MeV.

	Energie (MeV)							
	0.01	0.05	0.1	0.5	1	5	10	50
(μ/ρ) – EDSOFT	0,97	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,01
(μ/ρ) - PAGAT	0,94	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,01
(μ/ρ) – MAGIC	0,93	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
(μ_{en}/ρ) – EDSOFT	0,97	0,96	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,01
(μ_{en}/ρ) - PAGAT	0,95	0,94	0,99	1,00	1,00	1,00	1,01	1,01
(μ_{en}/ρ) – MAGIC	0,93	0,93	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
(S/ρ) – EDSOFT	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,01	1,01	1,01
(S/ρ) - PAGAT	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,02
(S/ρ) – MAGIC	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,01	1,01	1,01
(T/ρ) – EDSOFT	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01
(T/ρ) – PAGAT	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01
(T/ρ) – MAGIC	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

Dans le Tableau IV-8, les différents coefficients du B-100 et du LEDBone sont comparés à ceux de l'os compact tandis que ceux du B-110 et du HEDBone à ceux de l'os cortical.

Pour les énergies comprises entre 0,1 et 10 MeV, les échantillons EDBone ont des coefficients semblables à ceux de la référence osseuse (rapports proches de $1,02 \pm 0,04$ pour LEDBone $1,02 \pm 0,02$ pour HEDBone). Le coefficient d'absorption massique en énergie (μ_{en}/ρ) et le pouvoir d'arrêt total massique (S/ρ) du HEDBone sont très proches de ceux de l'os avec une déviation de 2 - 3 % observée aux basses et hautes énergies. Le pouvoir de diffusion massique (T/ρ) est supérieur de 8 % à la référence osseuse.

En les comparant aux propriétés radiologiques des matériaux à base de nylon, B-100 et B-110 [13], des résultats similaires sont obtenus entre 0,1 et 10 MeV. Cependant ces matériaux plastiques sont beaucoup plus proches des références osseuses pour les faibles et fortes énergies que ceux à base de gélatine.

Par rapport aux autres équivalents-os, LEDBone présente l'avantage de contenir un agent radiosensible et peut donc être utilisé directement comme dosimètre chimique. La présence d'eau est donc essentielle et HEDBone ne contient pas assez d'eau. La charge d'hydroxyapatite peut modifier le temps de relaxation du Fe^{3+} ; il ne peut donc pas être utilisé comme dosimètre avec détection par IRM.

Tableau IV-19 : Comparaison des ratios électrons et photons quantités caractéristiques de certains substituts synthétiques par rapport à la référence du tissu osseux pour des énergies comprises entre 10 keV et 50 MeV.

	Energie (MeV)							
	0.01	0.05	0.1	0.5	1	5	10	50
(μ/ρ) – LEDBone	1.16	1.07	1.01	0.99	0.99	1.00	1.02	1.06
(μ/ρ) – HEDBone	1.07	1.04	1.01	1.00	1.00	1.01	1.02	1.04
(μ/ρ) - B-100	0.97	1.00	0.99	0.99	0.99	0.99	0.98	0.96
(μ/ρ) - B-110	0.98	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.98	0.96
(μ_{en}/ρ) – LEDBone	1.16	1.13	1.06	0.99	0.99	1.00	1.02	1.07
(μ_{en}/ρ) – HEDBone	1.08	1.06	1.04	1.00	1.00	1.01	1.02	1.04
(μ_{en}/ρ) - B-100	0.97	1.00	1.00	0.99	0.99	0.99	0.98	0.95
(μ_{en}/ρ) - B-110	0.97	1.00	1.00	0.99	0.99	0.99	0.98	0.96
(S/ρ) – LEDBone	0.97	0.97	0.98	0.98	0.99	1.00	1.01	1.04
(S/ρ) – HEDBone	0.99	1.00	1.00	1.01	1.01	1.03	1.03	1.04
(S/ρ) - B-100	1.00	1.00	1.00	1.00	0.99	0.97	0.97	0.95
(S/ρ) - B-110	1.00	0.99	0.99	0.98	0.97	0.96	0.96	0.96
(T/ρ) – LEDBone	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08
(T/ρ) – HEDBone	1.04	1.04	1.04	1.04	1.04	1.04	1.04	1.04
(T/ρ) - B-100	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95
(T/ρ) - B-110	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95

Le Tableau IV-9 présente le coefficient d'atténuation massique (μ/ρ), le coefficient d'absorption massique en énergie (μ_{en}/ρ), le pouvoir d'arrêt total massique (S/ρ) et le pouvoir de diffusion massique (T/ρ) des différents équivalents pulmonaires. La masse volumique de la référence poumons « Inhale » est corrigée en incluant de l'air pour obtenir la même masse volumique que les différents équivalents-poumon. EDLung a des coefficients radiologiques similaires à ceux du poumon (rapports proches de $0,99 \pm 0,01$) entre 0,05 et 10 MeV. Il peut être considéré comme un tissu équivalent au rayonnement photonique et électronique.

A titre de comparaison, les propriétés radiologiques du poumon d'Alderson, du poumon Griffith et du LN10 / 75 étaient également proches de la référence tissulaire pulmonaire, à l'exception du pouvoir d'arrêt total massique (S/ρ) et du pouvoir de diffusion massique (T/ρ) du poumon d'Alderson (différence de 12 %).

Tableau IV-20 : Comparaison des ratios électrons et photons quantités caractéristiques de certains substituts synthétiques par rapport à la référence tissulaire pulmonaire pour des énergies comprises entre 10 keV et 50 MeV.

	Energie (MeV)							
	0.01	0.05	0.1	0.5	1	5	10	50
(μ/ρ) – EDLung	0.93	0.98	0.99	1.00	1.00	1.00	0.99	0.99
(μ/ρ) - Alderson	0.59	0.98	0.96	0.96	0.96	0.95	0.94	0.90
(μ/ρ) – Griffith	0.94	0.99	0.98	0.98	0.98	0.97	0.96	0.93
(μ/ρ) - LN10-75	0.97	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.97	0.95
(μ_{en}/ρ) – EDLung	0.93	0.94	0.98	1.00	1.00	1.00	0.99	0.99
(μ_{en}/ρ) - Alderson	0.57	0.93	1.00	0.96	0.96	0.95	0.93	0.90
(μ_{en}/ρ) – Griffith	0.92	1.07	1.01	0.98	0.98	0.97	0.96	0.93
(μ_{en}/ρ) - LN10-75	0.97	0.99	0.99	0.98	0.98	0.98	0.97	0.95
(S/ρ) – EDLung	0.99	1.00	1.00	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99
(S/ρ) – Alderson	0.96	0.96	0.96	0.95	0.94	0.90	0.89	0.86
(S/ρ) – Griffith	0.98	0.98	0.98	0.97	0.96	0.93	0.92	0.90
(S/ρ) - LN10-75	0.98	0.98	0.98	0.97	0.96	0.94	0.92	0.90
(T/ρ) – EDLung	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99
(T/ρ) – Alderson	0.88	0.88	0.88	0.88	0.88	0.88	0.88	0.88
(T/ρ) – Griffith	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94
(T/ρ) - LN10-75	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92	0.92

Il convient de noter que si le pouvoir de diffusion de masse (T/ρ) de tous les tissus équivalents dépend de l'énergie, leurs fonctions sont semblables à celles des références et la déviation du rapport reste quasi-constante.

L'ensemble des gels que nous avons formulé peut être considéré comme un tissu équivalent au rayonnement photonique et électronique pour une gamme d'énergie entre 0.05 MeV à 10 MeV. Seul le HEDBone ne possède l'équivalence tissulaire qu'entre 0,1 et 10 MeV. Nous allons maintenant nous intéresser à l'équivalence tissulaire de ces matériaux en termes de neutron.

3.3.2. Equivalence en termes de neutron

Les facteurs kerma des différents gels ferreux et polymères sont comparés à ceux du tissu mou (Figure IV-3). Les facteurs kerma de tous les substituts ferreux sont proches du tissu mou entre 1 eV et 10 MeV avec une déviation maximale de 6 % pour le gel d'agarose.

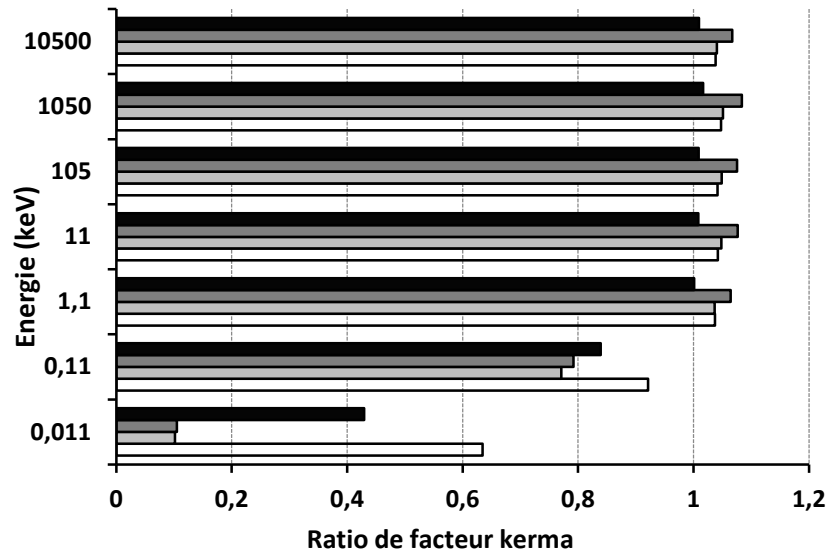


Figure IV-67 : Comparaison des facteurs de kerma de certains substituts synthétiques par rapport à la référence du tissu mou pour les énergies comprises entre 0,01 KeV et 10 MeV. EDSOft : noir ; agarose : gris foncé ; PVA : gris clair ; PAGAT : blanc.

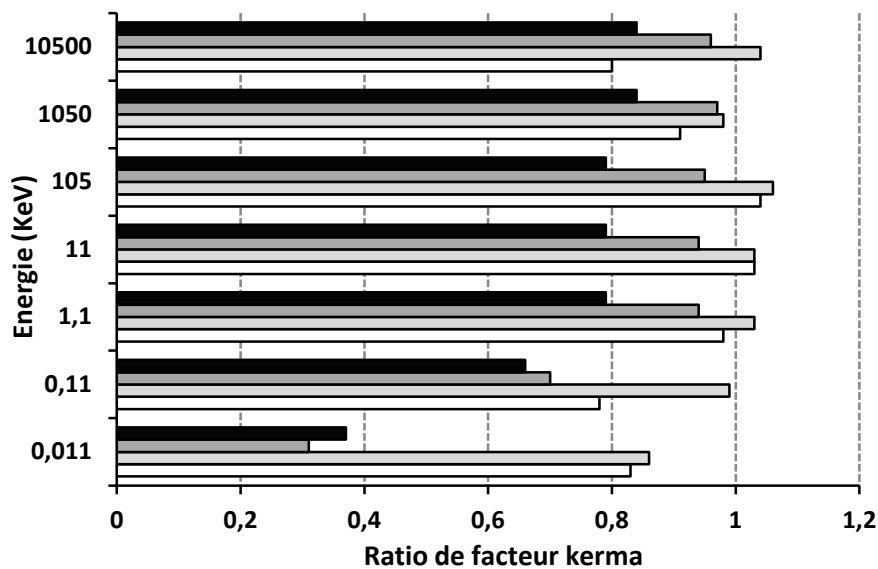


Figure IV-68 : Comparaison des facteurs de kerma de certains substituts synthétiques par rapport aux références du tissu osseux pour les énergies comprises entre 1eV et 10 MeV. LEDBone : noir ; HEDBone : gris foncé ; B-100 : gris clair ; B-110 : blanc.

Le rapport entre les facteurs kerma des différents substituts osseux et les références osseuses est présenté à la Figure IV-4. Le B-100 et le HEDBone sont comparés à l'os compact alors que le B-110 et le LEDBone sont comparés à l'os cortical.

Tous les substituts osseux excepté le LEDBone sont des tissus équivalents dans une gamme d'énergie comprise entre 1 keV et 50 MeV avec un écart maximal de 6 %, en accord avec les résultats obtenus par Spokas et White [13]. Pour le LEDBone, une déviation de 20 % est observée. Cela peut venir d'une microporosité inattendue du fantôme qui altère les propriétés radiologiques ou cela peut vouloir dire que le sulfate de calcium n'est pas la meilleure charge pour la formulation de substituts osseux.

La Figure IV-5 montre le ratio des facteurs kerma des substituts du poumon par rapport au tissu pulmonaire. De l'air est ajouté dans les calculs afin que la masse volumique corresponde au tissu équivalent. Pour les énergies comprises entre 1 keV et 10 MeV, EDLung a presque les mêmes propriétés radiologiques que la référence pulmonaire (écart de 5 %), alors que les autres substituts du tissu pulmonaire présentent une déviation de 20 %.

Comme observé pour l'équivalence photon et électron, EDLung semble être un meilleur tissu équivalent que les autres fantômes actuellement utilisés.

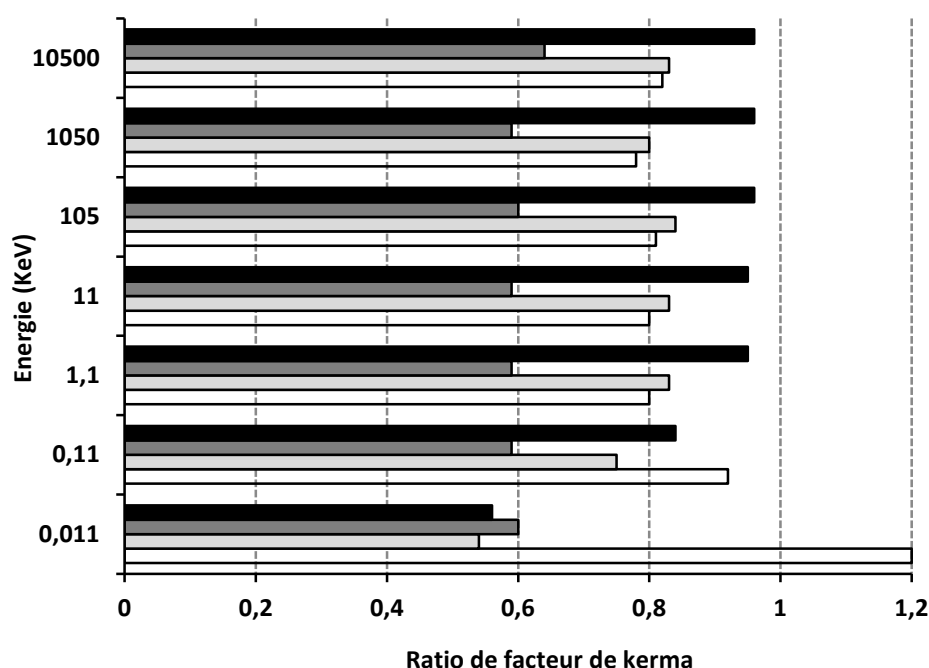


Figure IV-69. Les rapports des facteurs kerma des substituts pulmonaires à ceux des tissus pulmonaires avec l'air. EDLung : noir ; Alderson : gris foncé ; LN10-75 : gris clair ; Griffith : blanc.

Pour les photons et les électrons, les calculs de ces différents coefficients montrent une équivalence tissulaire de l'EDSoft et de l'EDLung pour des énergies comprises entre 0,01 et 10 MeV. Pour les neutrons, les facteurs de kerma montrent une différence maximale de 6 % sur la plage d'énergie comprise entre 1 keV et 10 MeV. Ainsi, ces matériaux, notamment l'EDSoft et l'EDLung, conviennent à la dosimétrie neutronique et photonique. Pour le LEDBone, son équivalence tissulaire est limitée aux

hautes énergies (0,5 à 10 MeV) pour les photons et les électrons. Nous allons maintenant étudier le comportement mécanique de ces matériaux.

3.4. Propriétés mécaniques

Pour les mesures du module de Young, le mélange est moulé dans des moules en polypropylène cylindriques ouverts (5,0 cm x 4,5 cm), gélifié à température ambiante et stocké à 4 °C dans des sacs en plastique. Afin de caractériser l'élasticité des fantômes de gélatine légère (EDSoft, EDLung), une machine d'essai de compression ZwickLine 0.5 (Zwick.Roell, France) est utilisée et pour les fantômes plus durs (LEDBone) un modèle ZwickLine 5. Ces machines sont utilisées pour effectuer des tests de compression et mesurer la force réciproque F (Newton) résultant de la compression et de l'abaissement de la hauteur de l'échantillon L_0 (m). À partir de ces données, les valeurs moyennes de compression ΔL et ΔF sont calculées. En utilisant la hauteur initiale L_0 et la surface initiale A_0 initiales des échantillons, E (Pa) est calculé à partir de la Relation IV-2 :

$$E = \text{contrainte} / \text{déformation} = (\Delta F / A_0) / (\Delta L / L_0) \quad \text{Relation IV-2}$$

Les essais de compression sont répétés deux fois sur 5 échantillons différents pour chaque type de gel.

Afin de vérifier si les propriétés mécaniques des fantômes équivalent tissus étaient en accord avec celles des tissus de référence, les propriétés élastiques de EDBreast, LEDBone et EDLung sont mesurées lorsque les gels sont comprimés. Les mesures microtensiles sont généralement utilisées pour vérifier la cartographie des propriétés élastiques des tissus obtenus par élastographie [15,16].

Pour le gel EDSOFT, un module de Young de $19,51 \pm 0,18$ kPa est obtenu. Une valeur semblable est observée normalement pour les tissus adipeux/glandulaire [17].

Le module de l'EDLung ($10,05 \pm 0,21$ kPa) est plus élevé que les valeurs observées pour les tissus pulmonaires (2,55 - 3,02 kPa [18]). Cependant ces tests mécaniques montrent que l'EDLung possède un comportement élastique. En effet, les tests sont répétés au moins cinq fois pour chaque échantillon et la courbe contrainte-déformation est immédiatement réversible avec une récupération élastique.

Pour le LEDBone, une valeur de $16,97 \pm 1,00$ MPa est obtenue, en tenant compte des modules de Young des principaux composants des os (environ 80 GPa pour l'hydroxyapatite et 1,5 GPa pour le collagène) [19], le LEDBone possède des propriétés mécaniques assez éloignées de celles des os corticaux. Pour obtenir une meilleure adéquation en ce qui concerne les propriétés mécaniques du tissu biologique, la formulation de ces fantômes doit encore être adaptée. Un frittage du gel à 1000 °C en milieu inerte pourrait permettre d'obtenir un os avec les propriétés mécaniques adéquates [20], mais la déshydratation du matériau rendrait son utilisation impossible pour de la dosimétrie.

La Figure IV-6 présente les images d'une expérience de compression d'un fantôme EDBreast réalisé dans le cadre de la thèse de Sophie Ribes [21]. Le fantôme est comprimé dans un mammographe à une pression de 30 kPa. La déformation théorique de la sphère est modélisée et rapportée dans les images sous la forme d'un cercle noir. Celle-ci montre une très bonne réponse du fantôme à l'attente théorique.

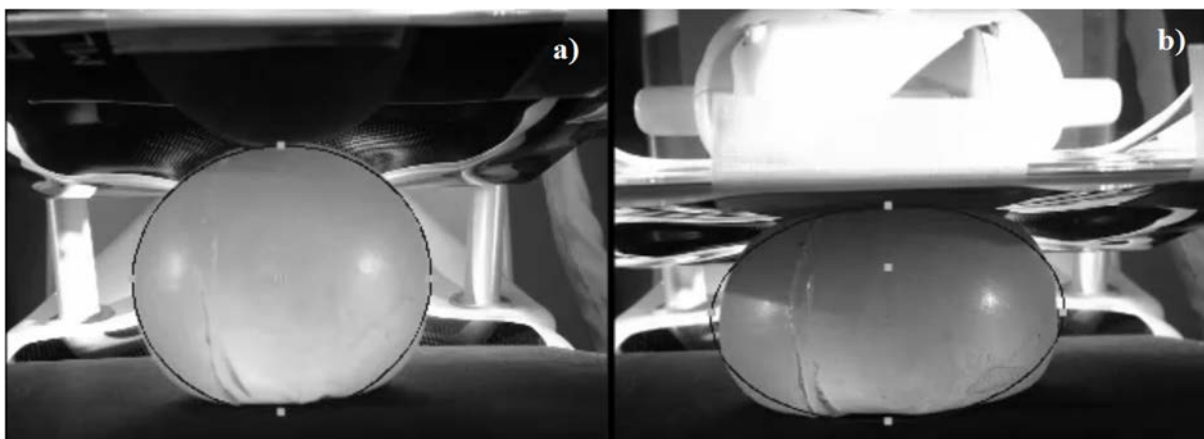


Figure IV-70 : EDBreast avant (a) et après (b) compression mammographique

Les gels EDSOFT et EDLUNG sont donc des matériaux qui conviennent à la dosimétrie neutronique et photonique mais peuvent également être utilisés pour faire réaliser des dosimétries sous contraintes. Par exemple, on pourrait simuler l'expiration en appliquant une contrainte mécanique sur l'EDLUNG ou réaliser une mammographie sur l'EDSOFT. L'EDBreast possède une meilleure tenue mécanique à la compression (parfaitement adaptée à la mammographie) mais n'est pas équivalent tissulaire contrairement à l'EDSOFT. Le LEDBONE possédant quant à lui des propriétés assez éloignées de l'os, sa formulation sera à adapter quitte à perdre ses propriétés dosimétriques. Il reste néanmoins utilisable pour les hautes énergies. Nous allons maintenant étudier les propriétés radiologiques de l'EDSOFT, l'EDLUNG et le LEDBONE n'ayant pas été caractérisés.

4. Propriétés radiologiques

Afin de caractériser les propriétés radiologiques du gel EDSOFT, la gamme de doses, sur laquelle la linéarité effet-dose est respectée, a été étudiée. Puis la répétabilité et l'homogénéité du gel ont été suivies et enfin la dépendance en énergie a été analysée. Ces études ont été réalisées au sein du laboratoire du LNHB dans le cadre du projet européen MetrExtRT [22–24]. Ces caractérisations ont été réalisées en absence de flux pour garder un protocole réalisable en condition hospitalière.

4.1. Relation Effet-Dose

4.1.1. Préparation des gels

Dans un premier temps, nous avons étudié la relation effet/dose du gel EDSOFT. Pour cela, un bloc EasyDosit de 110 g est coupé en petits cubes, placé dans un bûcher et fondu dans un bain-marie

à 40 °C. Puis, 20 g du Solifer et 90 g d'eau distillée sont ajoutés sous agitation. Le mélange a ensuite été agité à 1000 tr/min pendant cinq minutes.

Le gel équivalent tissu-mou EDSOFT est ensuite coulé dans des tubes en polypropylène (PP) de 16 mm de diamètre et 100 mm de hauteur puis refroidi à température ambiante jusqu'à ce que la température atteigne 24 °C avant d'être stocké au réfrigérateur. Les tubes sont ensuite marqués par une croix positionnée à 3 cm du fond. Cette marque est utilisée comme repère pour le positionnement des dosimètres dans le faisceau.

Les gels sont irradiés à différentes doses, comprises entre 0 et 50 Gy et les relations effet/dose sont déterminées à partir de la mesure des vitesses transversales (R_2). Pour les lectures IRM, un tube supplémentaire est rempli de gel jusqu'à la marque. Ce tube sera utilisé comme repère pour le positionnement des tranches IRM.

4.1.2. Protocole d'irradiation

Pour mesurer les variations des vitesses de relaxation des différents gels en fonction de la dose d'irradiation, chaque gel a été conditionné dans des pots en plastique de 7 cm x 3,5 cm. Les irradiations ont été effectuées sur un accélérateur Saturne 43 avec un faisceau externe de photons de 6 MV. Les gels ont été irradiés à des doses comprises entre 0 et 50 Gy par pas de 5 Gy. Un échantillon non irradié a été utilisé comme référence. Les échantillons sont immergés à 10 cm de profondeur dans un fantôme d'eau de dimensions 30 x 30 x 30 cm³. Les tubes sont placés avec leur axe de révolution perpendiculaire au faisceau, le centre du tube au niveau du marquage étant placé au point de référence.

4.1.3. Protocole d'acquisition IRM

Des images IRM pondérées en T_2 ont été acquises pour la lecture du gel irradié. La séquence d'acquisition IRM a été optimisée afin d'obtenir le rapport signal sur bruit (SNR) le plus élevé possible et obtenir la meilleure résolution spatiale possible. Ce sont ces deux paramètres qui vont déterminer la qualité de lecture du gel. Les acquisitions IRM ont été réalisées sur un scanner IRM Intra Achieva™ 1.5 T (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). Les mesures IRM du gel ont été effectuées dans les 3 heures suivant l'irradiation. Des séquences multi-échos pondérées en T_2 ont été réalisées pour acquérir 5 tranches de 2 mm d'épaisseur dans le sens transversal (gauche-droite), en utilisant un FOV de 200 x 200 mm², avec une matrice d'échantillons de 128 x 128 (donnant une taille de pixel de 1,5 x 1,5 mm²). Elles seront vérifiées sur les images DICOM en prenant les dimensions du fantôme comme référence. La séquence utilisée est une séquence à 16 temps d'écho (TR = 2000 ms, TE = 22,5 ms, θ = 90°) avec un nombre d'excitation (NEX) de 2.

4.1.4. Résultats

Pour vérifier la reproductibilité de la réponse du gel, les courbes Effet/Dose obtenues à partir de deux séries de tubes de gel préparées et irradiées indépendamment sur la gamme [0 - 50] Gy sont comparées Figure IV-7.

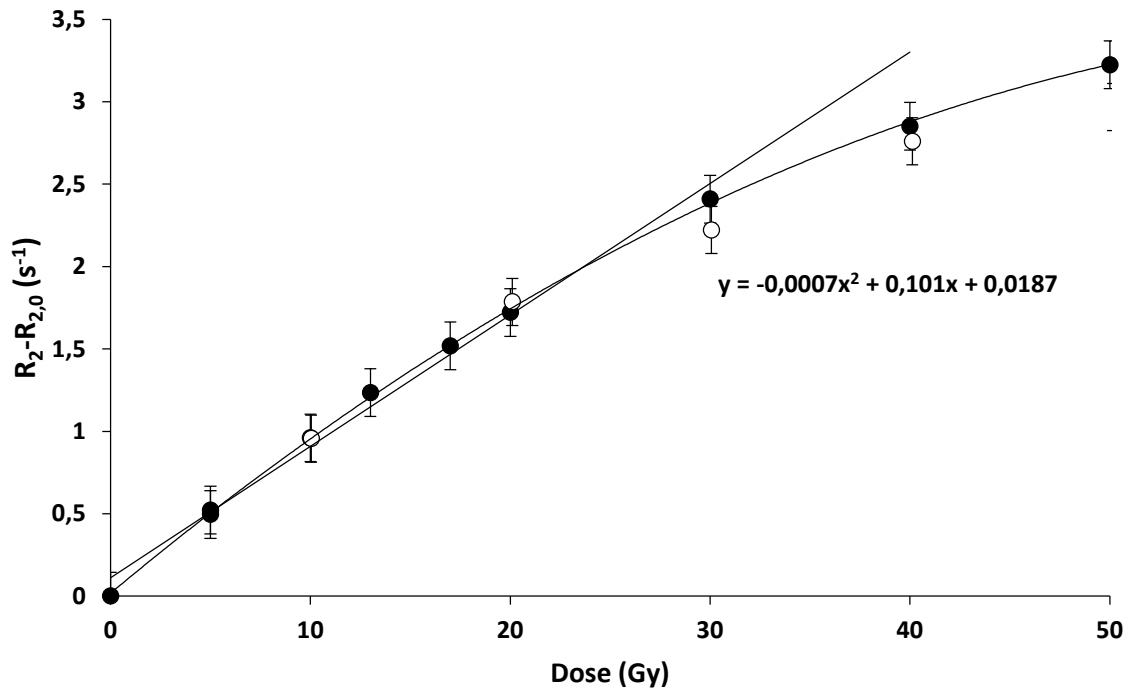


Figure IV-71 : Courbes d'effet-dose de deux préparations de gel EDSOFT. Irradiation avec l'accélérateur Saturne 43 photons 6 MV (champ 10 x 10 cm²)

Comme dans le chapitre III, les résultats (Figure IV-7) montrent que sans apport d'air, la relation effet/dose n'est plus linéaire au-delà de 30 Gy et un effet de saturation est observé. La concentration en oxygène dans le gel n'est pas suffisante pour permettre la poursuite des mécanismes d'oxydation des ions ferreux.

Comme l'ajout d'un flux d'air n'est pas faisable dans tous les laboratoires, la gamme de linéarité de la réponse du gel doit-être revue. Plutôt que de redéfinir le domaine de linéarité, le choix a donc été fait d'utiliser le gel sur la gamme de doses [0 - 50] Gy, en utilisant un fit polynomial d'ordre 2 afin de prendre en compte les effets de saturation.

$$D = a. (R_2 - R_{2,0})^2 + b. (R_2 - R_{2,0}) + c \quad \text{Relation IV-3}$$

L'analyse des images IRM et le calcul des paramètres a, b et c du fit polynomial ainsi que leur incertitude associée ont été réalisés avec le logiciel Matlab (version 7.11, MathWorks, Natrick, MA, US).

Ces résultats montrent une bonne concordance entre les valeurs obtenues à partir des deux préparations aux incertitudes près. Pour les mesures de distributions de dose, une courbe sera quand même établie de façon systématique afin d'assurer la justesse des résultats. Nous allons maintenant tester la reproductibilité de la réponse à la dose en variant les lots de gels EasyDosit utilisés.

4.2. Reproductibilité

Pour vérifier la reproductibilité du gel, 3 séries de gel ont été réalisées à partir de 2 blocs de gels EasyDosit. La moitié du premier bloc EasyDosit est coupé en petits cubes, placé dans un bûcher et fondu dans un bain-marie à 40 °C le matin et l'autre moitié est fondu l'après-midi. Entre les deux manipulations, l'autre moitié du gel est conservé au réfrigérateur. L'autre bloc de gel EasyDosit est fondu le lendemain.

Une fois que la solution de Solifer et l'eau sont ajoutés, les gels équivalent tissu-mou EDSOft sont coulés dans des tubes en polypropylène (PP) de 16 mm de diamètre et 100 mm de hauteur pour former trois séries (Figure IV-8). Chacune des séries est refroidie à température ambiante jusqu'à ce que la température atteigne 24 °C avant d'être stockée au réfrigérateur. L'ensemble des séries est sorti du réfrigérateur quelques heures avant l'irradiation pour être placé dans la salle.

Ensuite, les gels ont été irradiés par un faisceau de ^{60}Co dans un fantôme d'eau. Ils sont tous irradiés à la même dose de 6 Gy.

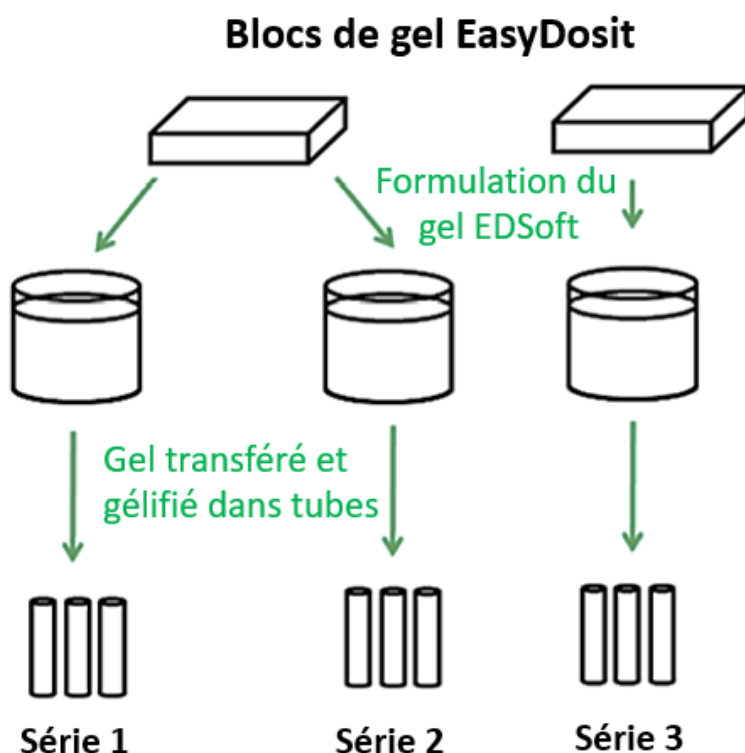


Figure IV-72 : Etapes de préparation des gels pour les mesures de reproductibilité

Les différents lots irradiés ont été lus au moins 8 h après l'irradiation. La moyenne des réponses et les écarts types de chaque lot sont donnés dans la Figure IV-9. La lecture de chaque lot est réalisée à deux reprises entrainant une différence de plusieurs heures entre deux lectures d'un même lot.

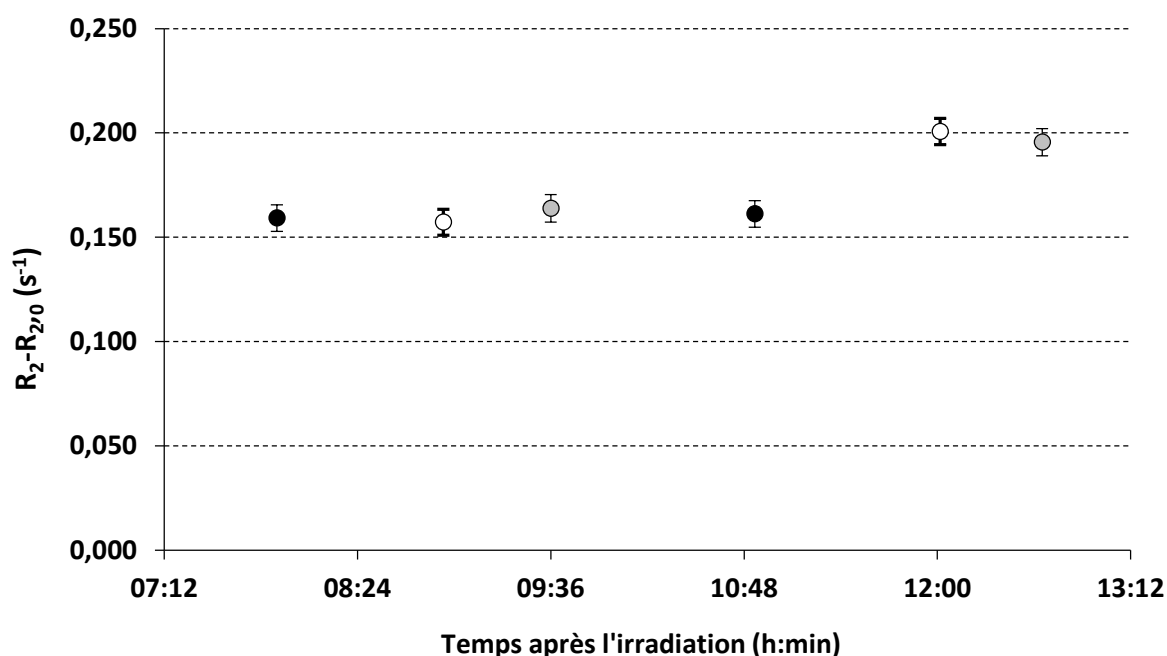


Figure IV-73 : Réponse du gel pour les différentes préparations

Les résultats montrent que la préparation du gel n'a aucune influence sur sa réponse. Nous pouvons conclure que la préparation du gel est suffisamment reproductible pour donner un résultat précis compte tenu des incertitudes. Cependant, les deux dernières lectures, 12 h et 13 h après l'irradiation, montrent une réponse des gels plus élevée que les autres. Cela suggère une augmentation de la quantité de Fe^{3+} dans le gel.

Ce phénomène peut être expliqué par l'hydrolyse de la gélatine en milieu. En effet, comme nous l'avons vu dans le chapitre III, le gel est placé en milieu acide pour éviter l'auto-oxydation du Fe^{2+} . Cependant, une concentration élevée en acide hydrolyse la gélatine, ce qui entraîne la destruction de la matrice gélifiée [25]. L'hydrolyse de la gélatine entraîne la consommation des ions H_3O^+ conduisant à une augmentation du pH [26]. Douze heures après l'irradiation, le pH devient surement trop élevé pour empêcher l'auto-oxydation du Fe^{2+} et la réponse du gel est augmentée.

La diminution du pH permettrait de résoudre ce problème mais cela augmenterait également l'hydrolyse de la gélatine et donc le phénomène de diffusion. La seule possibilité est de fabriquer le gel au dernier moment et de le sortir du réfrigérateur au dernier moment. La cinétique d'hydrolyse de la gélatine est réduite par le froid, mais il ne permet toutefois pas de conserver de bonnes propriétés mécaniques dans le temps car l'hydrolyse peptidique commence et peut être juste ralentie [27]. Il faut donc également limiter son temps d'utilisation après irradiation. Pour avoir de la marge, l'imagerie devra être réalisée dans une durée de douze heures maximums après l'irradiation.

Cette marge pourra être supérieure pour les plus gros volumes. Maintenant nous allons contrôler l'homogénéité de la réponse dans le volume du gel.

4.3. Homogénéité

Pour étudier l'homogénéité du gel au sein du fantôme, nous avons observé la variation de la réponse du gel dans un volume de gel EDSOFT non irradié. Pour cela, un bloc d'EasyDOSIT est fondu et est dilué avec la solution Solifer et l'eau distillée. Le mélange a ensuite été agité à 1000 tr/min pendant cinq minutes.

Le gel EDSOFT est coulé dans une bouteille cylindrique d'un litre puis refroidi à température ambiante bouchon ouvert jusqu'à ce que la température atteigne 24 °C avant d'être stocké au réfrigérateur. Le volume de gel n'est pas analysé dans son ensemble mais par des tranches représentatives définies après l'acquisition de données.

La Figure IV-10 montre l'évolution de la vitesse de relaxation R_{20} du gel non irradié avec la profondeur pour les voxels positionnés au centre de la bouteille. Cette distribution montre des écarts importants entre la surface du gel au niveau de l'ouverture et le reste du volume. En effet, une perte de signal d'environ 40 % est observée entre la valeur de la vitesse de relaxation à la surface et la valeur après stabilisation. Cette stabilisation est atteinte à une profondeur de 3 cm dans le gel.

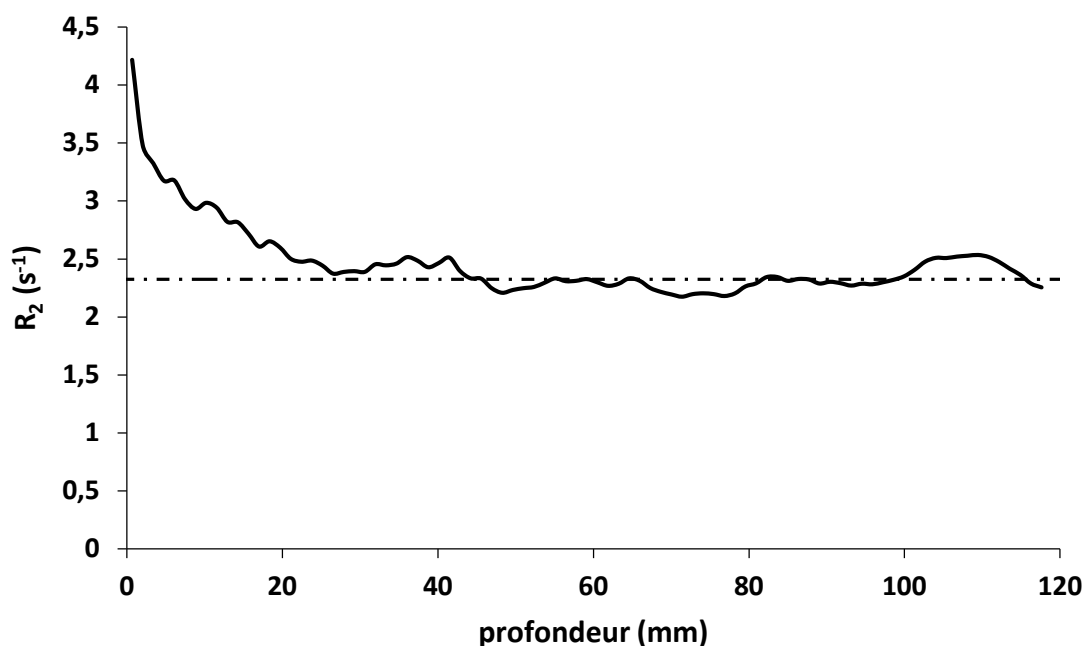


Figure IV-74 : Distribution des vitesses de relaxation R_{20} du centre du bouchon au centre du bas de la bouteille

Un zoom de la distribution de vitesse de relaxation à 4 cm de profondeur est réalisé sur toute la largeur de la bouteille (Figure IV-11). Cette profondeur dans le gel est choisie afin de s'affranchir des variations observées à la surface du gel.

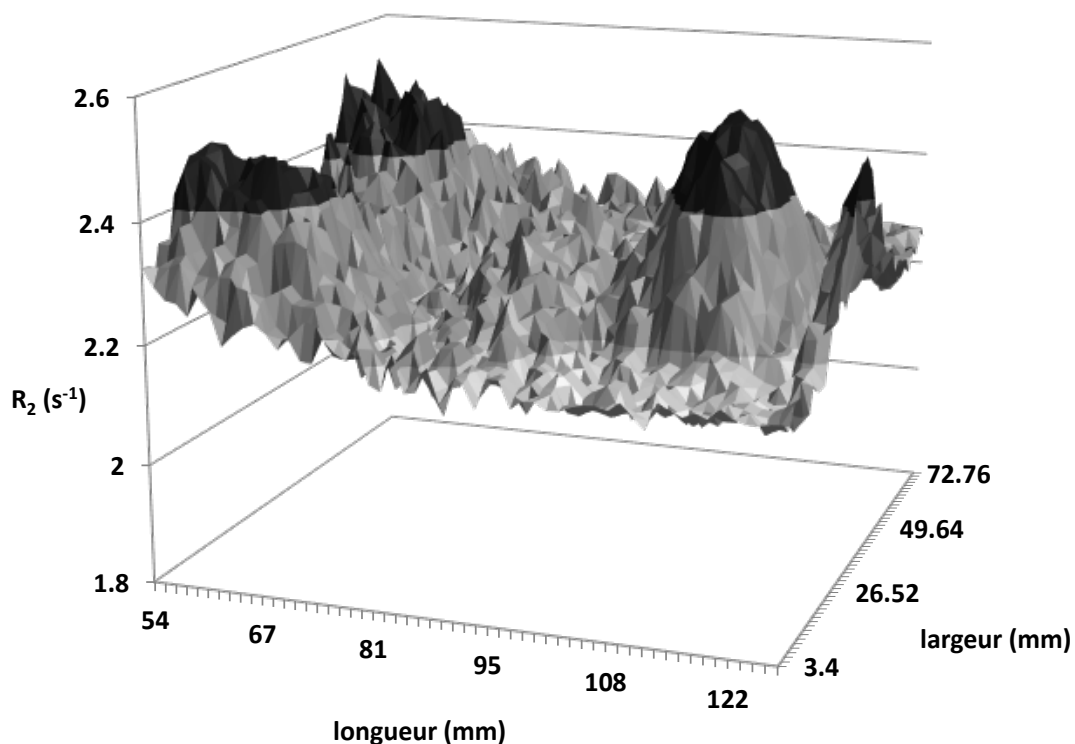


Figure IV-75 : Distribution des vitesses de relaxation R_{20} dans un fantôme fermé de gel non irradié : 2,0 – 2,2 s^{-1} (gris clair) ; 2,2 – 2,4 s^{-1} (gris) ; 2,4 - 2,6 s^{-1} (noir).

Contrairement à la surface, les parois de la bouteille en contact avec le gel n'ont pas d'influence sur la réponse du gel. Cette augmentation de la réponse à la surface du gel peut provenir du fait que la gélification s'est faite à l'air libre.

Dans le chapitre III, nous avons vu qu'un refroidissement lent à l'air libre entraîne la formation d'une membrane fine perméable à l'oxygène [28], qui quand elle devient suffisamment épaisse, emprisonne ce supplément d'oxygène dans son réseau. Une légère sur-réponse du gel (de l'ordre de 5 %) est alors généralement observée au niveau de l'interface. *Pappas et al.* [29] ont par exemple observé une sur-réponse relativement importante s'étendant sur une région de gel d'environ 3 cm à partir de l'interface. Ce sur-signal peut être attribué à un supplément d'oxygène. Dans notre cas, une sur-réponse d'environ 40 % est observée à la surface du gel (Figure IV-11). La largeur importante de la tête de la bouteille (7 cm) peut expliquer cette sur-réponse importante. En effet, la membrane formée à la surface met plus de temps à s'épaissir et va emprisonner plus de dioxygène.

De plus, des inhomogénéités locales du signal sur des surfaces de l'ordre du mm^2 sont observées au sein du gel avec des écarts pouvant atteindre $0,37 s^{-1}$ (Tableau IV-10). Ces inhomogénéités peuvent être dues à une mauvaise préparation du gel entraînant une mauvaise répartition du Fe^{2+} ou à une diffusion inhomogène du dioxygène dans le gel. Vu que les parois de la bouteille en contact avec le gel n'ont pas d'influence sur la réponse du gel, les fantômes devront être réalisés dans des récipients fermés qui ne contiennent pas d'air à la surface.

Cette expérience est donc réitérée avec un conteneur d'un litre fermé et complètement rempli afin de ne pas avoir d'interface avec l'air. Un zoom de la distribution de vitesse de relaxation à 4 cm de profondeur est de nouveau réalisé sur toute la largeur du conteneur (Figure IV-12).

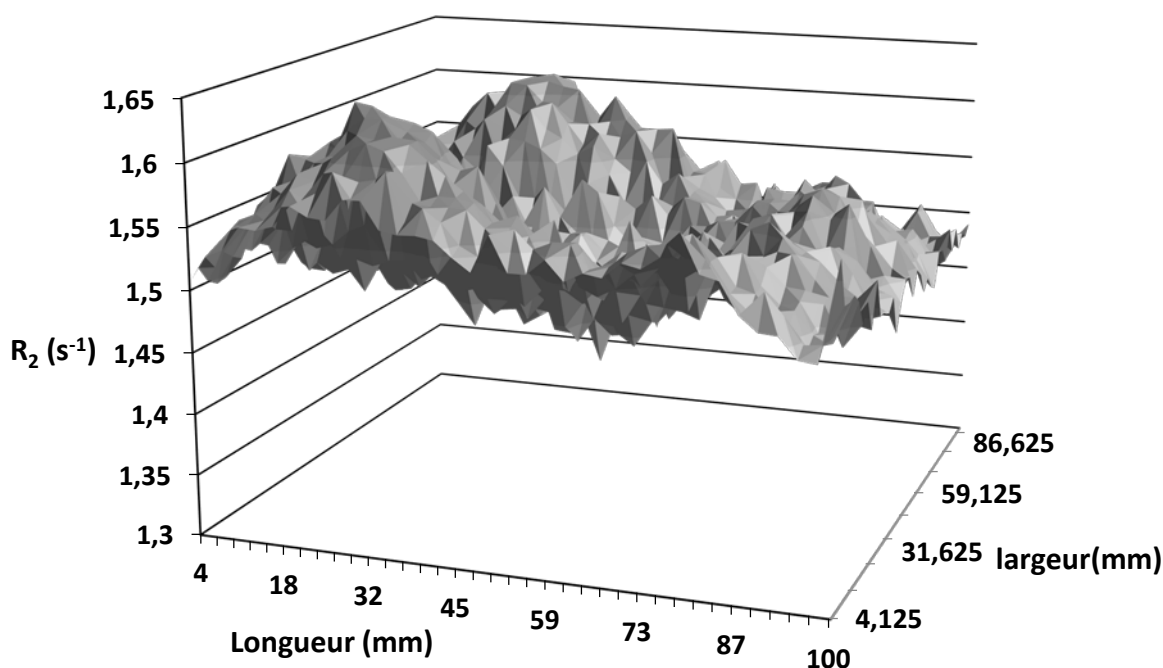


Figure IV-76 : Distribution des vitesses de relaxation R_{20} dans un fantôme fermé de gel non irradié : 1,3 – 1,4 s^{-1} (gris clair) ; 1,4 – 1,5 s^{-1} (gris) ; 1,5 – 1,6 s^{-1} (gris foncé).

Les résultats montrent une préparation de gel plus homogène avec un écart-type sur les valeurs de réponse de 0,03 s^{-1} (Tableau IV-10). Les écarts maximums observés sont également beaucoup plus faibles (0,1 s^{-1}). Cette diminution laisse penser que les inhomogénéités proviennent bien d'une diffusion inhomogène du dioxygène dans le gel.

Cependant, la valeur de vitesse de relaxation obtenue dans le fantôme fermé est plus faible que celle obtenue dans le fantôme ouvert. Cela montre qu'en absence d'air lors de la phase de refroidissement, la vitesse de relaxation du gel non irradiée R_{20} diminue et peut permettre d'atténuer le bruit. *Olsson et al.* [30] ont observé la même chose dans des gels d'agarose mais ils ont également montré une perte totale de la zone de linéarité en absence d'oxygène.

La présence de l'oxygène est obligatoire pour la réaction d'oxydation du Fe^{2+} mais son absence lors de la phase de gélification permet de diminuer les inhomogénéités. Pour résoudre ce problème, une solution intermédiaire peut être envisagée. Pour cela, une fois le bloc EasyDosit de 110 g fondu et la solution de Solifer et l'eau ajoutés, le mélange peut être maintenu sous agitation à 1000 tr/min jusqu'à ce que le tourbillon à la surface disparaisse. Le gel EDSOFT est ensuite coulé dans une bouteille d'un litre que l'on va complètement remplir avant d'être stocké au réfrigérateur. L'agitation permet à l'ensemble du gel de s'oxygéner pendant le refroidissement et permet d'éviter la formation d'une membrane à la surface. La disparition du tourbillon d'agitation montre que la solution s'épaissit ce qui traduit le début de la transition sol-gel. Cette méthode devrait permettre de maintenir une quantité

d'oxygène suffisante pour avoir une zone de linéarité tout en évitant les inhomogénéités obtenues lorsque le fantôme est ouvert.

L'écart-type sur les valeurs et l'écart maximum à la moyenne observée dans ces deux volumes sont donnés dans le Tableau IV-10.

Tableau IV-21 : Variations du R_{20} dans des fantômes de gel non-irradié

	R_2 moyen(s^{-1})	Nombre de points	$\Delta R_{2,max}$ (s^{-1})	$\sigma(R_{2,max})$ (s^{-1})
<i>Fantôme ouvert</i>	2.30	608	0.37	0.06
<i>Fantôme fermé</i>	1.59	608	0.11	0.03

Les valeurs absolues observées dans le fantôme fermé sont du même ordre de grandeur que les écart-types observés sur les tubes irradiés. Avec cette technique dosimétrique, pour les faibles doses, la variation de vitesse de relaxation mesurée est d'environ $0,1 s^{-1}$. Pour ces doses, la réponse se trouve dans les incertitudes du gel. De telles inhomogénéités peuvent donc avoir un impact important sur les mesures. Ces résultats montrent la nécessité d'intégrer une composante liée à l'homogénéité dans le calcul de l'incertitude sur la dose mesurée. Nous allons maintenant étudier la dépendance en énergie de la réponse du gel.

4.4. Dépendance en énergie

La dépendance en énergie de la réponse du gel est un paramètre important dans l'étude des caractéristiques dosimétriques du gel, particulièrement pour la mesure simultanée de dose « hors champ » et de dose à la tumeur. En effet, le spectre énergétique diffère, entre autres, selon la localisation du point de mesure, en fonction de la profondeur du rayonnement diffusé dans le matériau.

Le but de cette partie de l'étude n'est pas de réaliser une évaluation précise de la dépendance en énergie du dosimètre, mais d'en observer la tendance afin de voir si le signal évolue avec l'énergie.

4.4.1. Irradiations

Les irradiations sont réalisées dans les faisceaux de référence du LNE/LNHB. Différentes installations sont utilisées, afin d'obtenir les différentes qualités de faisceaux balayant l'ensemble de la gamme d'énergie (7,43 keV-7.28 MeV) :

Faisceaux de ^{60}Co : 2 faisceaux ^{60}Co , avec des débits de dose compris entre 10 et 15 Gy.h⁻¹ compatibles avec la radiothérapie externe, sont utilisés.

Faisceaux de RX haute énergie : L'accélérateur Saturne 43 produit des faisceaux d'électrons entre 4 MeV et 21 MeV. Les faisceaux de photons (6 à 20 MV) sont générés par interaction des électrons avec une cible de tungstène. Trois qualités de faisceaux sont utilisées : 6, 12 et 20 MV.

Faisceaux de rayons X de moyenne énergie : Les rayons X de moyenne énergie sont délivrés par un tube haute tension SEIFERT 320 kV ISOVOLT HS. La tension maximum délivrée est de 320 kV avec une intensité maximale de 30 mA. Afin d'obtenir les qualités de faisceaux souhaitées, des filtres additionnels amovibles en aluminium et/ou cuivre sont utilisés. Pour cette étude, les faisceaux RQR10 et CCRI180 sont utilisés.

Faisceaux de rayon X de basse énergie : Un tube haute tension GULMAY de tension maximale 160 kV est utilisé pour produire les faisceaux de photons de basse énergie. Tout comme pour les moyennes énergies, des filtres d'aluminium et/ou cuivre sont ajoutés afin d'obtenir les différentes qualités de faisceau. Les faisceaux CCRI10, CCRI25, CCRI30 et CCRI50b sont utilisés.

Les irradiations et lectures sont réalisées comme décrit dans la partie 4.1.

Les mesures sont réalisées à 20 Gy en termes de kerma dans l'air pour les basses et moyennes énergies et de dose absorbée dans l'eau pour les hautes énergies. Pour les basses énergies, le kerma dans l'air est considéré égal à la dose dans l'air. Le rapport des coefficients d'absorption massique μ_{en}/ρ dans l'air et dans l'eau est utilisé pour calculer la dose absorbée dans l'eau correspondante [10].

Dans le cas des basses énergies, afin de s'affranchir de l'atténuation des parois, le gel est préparé dans des bouteilles dont une fenêtre est découpée sur le côté de la bouteille et est retirée après gélification. La surface du gel est positionnée au point de référence en termes de kerma dans l'air. Les régions d'intérêt analysées sont positionnées au centre de la bouteille et à la surface du gel.

4.4.2. Résultats

Pour tous les faisceaux utilisés, l'énergie moyenne du spectre est calculée au préalable au point de mesure. Comme toutes les mesures ne sont pas réalisées le même jour, une irradiation supplémentaire est faite au ^{60}Co pour chaque série pour la normalisation.

Dans la gamme des hautes énergies (énergie moyenne comprise entre 1,25 MeV et 7,28 MeV), la réponse du gel ne montre pas de dépendance en énergie dans la limite des incertitudes. Cependant, pour les basses et moyennes énergies (énergies moyennes entre 7,43 keV et 1 250 keV), la réponse du gel pour une même dose diminue avec l'énergie. Cette diminution atteint 15 % entre la réponse obtenue pour l'énergie la plus basse considérée (7,43 keV) et celle obtenue pour l'énergie la plus haute considérée (7,28 MeV).

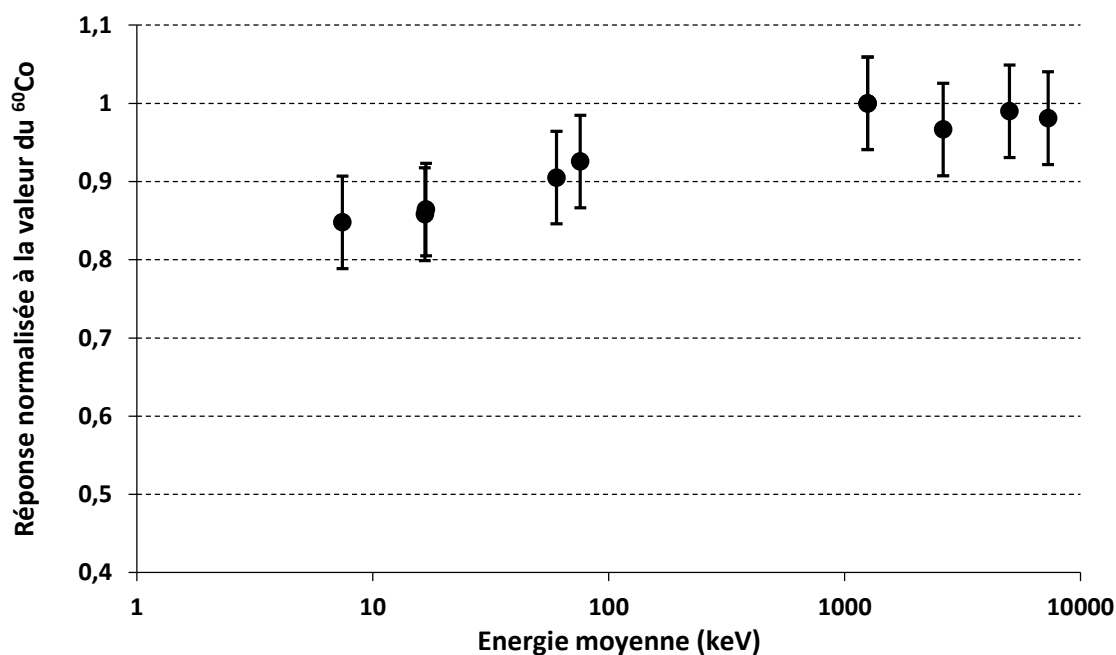


Figure IV-77 : Dépendance en énergie du gel pour des faisceaux de basses, moyennes et hautes énergies. Les barres d'erreur correspondent aux incertitudes sur les valeurs de $R_{2irr} - R_{20}$

La Figure IV-13 montre la dépendance en énergie du gel pour des faisceaux de basses, moyennes et hautes énergies. Pour les hautes énergies, la réponse du dosimètre ne varie pas fortement avec l'énergie et aucune correction n'est nécessaire. Pour les énergies inférieures à 80 keV, une diminution de la réponse du gel est observée comparée au ^{60}Co . Une correction pourrait être nécessaire à ces gammes d'énergie. Une autre solution serait d'utiliser une gamme d'étalonnage à chaque mesure de distribution de dose pour les faibles énergies. C'est ce que nous ferons dans le chapitre V.

Le comportement du gel vis-à-vis de l'énergie est comparable à d'autres dosimètres. Pour les gels dosimétriques FXG (Fricke Xylenol orange Gel) et TBG (Turnbull Blue Gel), une diminution similaire de la réponse pour les énergies inférieures à 40 keV est observée pour le FXG et 80 keV pour le TBG [31–34]. L'ICRU montre dans ses tables une différence de 20 % entre les valeurs de rendement radiochimique $G(\text{Fe}^{3+})$ pour les basses énergies et pour le ^{60}Co , alors que la réponse est considérée comme indépendante de l'énergie pour les faisceaux de hautes énergies [31,32].

Maintenant, nous allons nous intéresser à un autre paramètre important de notre gel : la diffusion du Fe^{3+} au sein du gel EDSOft.

5. Mesure de diffusion

Pour mesurer le coefficient de diffusion du Fe^{3+} dans le gel EDSOft, nous avons utilisé deux méthodes différentes : la méthode classique par IRM et la méthode spectroscopique décrite dans le chapitre III.

La mesure par IRM utilisée est dérivée d'un protocole décrit par *Rae et al.* en 1996 [37]. La variation du profil du taux de relaxation transversale R_2 est relevée par IRM sur une période de 8 heures et une estimation raisonnable du coefficient de diffusion du fer ferrique (D) est obtenue à partir de ces mesures. Cette méthode, même si elle est moins facile à configurer, est plus représentative du gel dosimétrique, car les ions Fe^{3+} sont produits sous irradiation. Il sert de référence pour la validation de la méthode spectroscopique.

Pour la méthode spectroscopique, le protocole décrit dans le chapitre III est dérivé en 3 mesures des ions ferriques : la mesure directe de Fe^{3+} , celles des ions Fe^{3+} chélatés par le Tiron pour former Fe-Tiron et par les ions thiocyanate pour former $[\text{Fe}(\text{SCN})_2]^+$.

5.1. Préparation de gels

Pour les mesures spectroscopiques, un bloc EasyDosit de 25 g a été découpé en petits cubes, et fondu dans un bain-marie à 40 °C. Une fois fondu, une solution ferrique a été ajoutée sous agitation pour obtenir un volume final de 50 ml. Le mélange a ensuite été agité à 1000 tr / min pendant cinq minutes.

Le gel équivalent tissu-mou EDSOFT est ensuite coulé dans un pilulier de longueur 6 cm par 2 cm de diamètre (30 ml), puis refroidi à température ambiante jusqu'à ce que la température atteigne 24 °C avant d'être stocké au réfrigérateur.

Pour les mesures IRM, un volume de 500 ml de EDSOFT a été préparé. Il a été versé dans deux fantômes de PMMA cylindriques de 10 cm de long et de 5 cm de diamètre : l'un destiné à être irradié et l'autre destiné à servir de référence. Les deux fantômes sont refroidis à température ambiante jusqu'à ce que la température atteigne 24 °C avant d'être stockés au réfrigérateur.

5.2. Mesures IRM

5.2.1. Irradiation

L'irradiation est effectuée sur un Varian Clinac TrueBeam, dans un faisceau de photons de 6 MV. Le fantôme cylindrique rempli d'EDSOFT est placé dans un réservoir d'eau de 30 x 30 x 30 cm³, son axe de rotation perpendiculaire à l'axe du faisceau, son centre étant placé à une profondeur de référence de 10 cm dans le réservoir (Figure IV-14), avec son bord étant au centre du faisceau. Ainsi, avec une irradiation de champ de 10 x 10 cm², le gel est irradié sur une moitié, afin de produire des ions ferriques et, ainsi, un gradient de concentration. La dose délivrée au gel est de 20 Gy au point de référence, à 10 cm de profondeur au centre du champ (Figure IV-14). Le cylindre de référence n'est pas irradié.

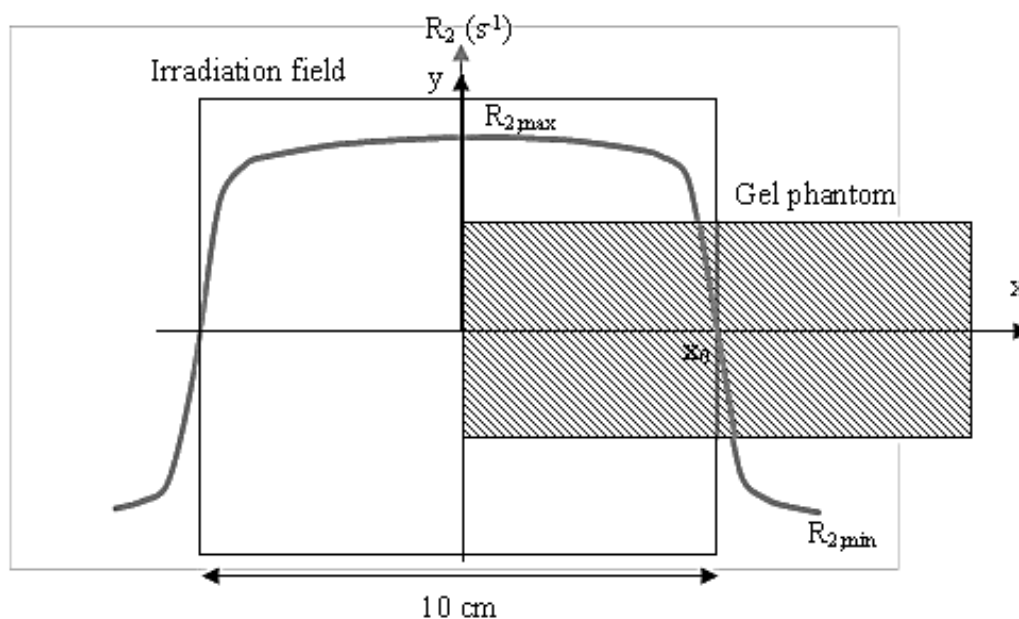


Figure IV-78 : Représentation schématique du champ d'irradiation

Les deux fantômes cylindriques ont été imagés à l'aide d'une IRM plusieurs fois après l'irradiation.

5.2.2. Lectures IRM

Les lectures ont été effectuées sur scanner IRM Intra Achieva™ 1.5 T (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). La salle était climatisée et maintenue à une température de 20 °C. Le fantôme a été placé dans une antenne tête Philips SENSE à l'aide d'un rack spécialement conçu pour cette application.

Les mesures IRM du gel ont été effectuées 58 minutes après l'irradiation, le temps de passer de la plateforme d'irradiation à l'IRM et d'installer le fantôme. Des séquences multi-échos ont été réalisées pour acquérir 1 tranche de 4 mm d'épaisseur dans le sens transversal, en utilisant un FOV de 200 x 240 mm², avec une matrice d'échantillons de 512 x 512 (donnant une taille de pixel de 0.47 x 0.47 mm²). Elles seront vérifiées sur les images DICOM en prenant les dimensions du fantôme comme référence.

La séquence utilisée est une séquence à 30 temps d'écho (TR = 2000 ms, TE = 11 ms, $\theta = 90^\circ$) avec un nombre d'excitation (NEX) de 2. Une fois le fantôme positionné, il n'a pas été retiré de l'appareil avant la fin de toutes les mesures. De plus, la géométrie utilisée était la même pour toutes les mesures. Après avoir lu le fantôme irradié, le témoin a été analysé et utilisé pour vérifier l'homogénéité de la réponse pour le gel.

5.2.3. Mesure du coefficient de diffusion

Cette approche, détaillée dans le chapitre II, est basée sur l'ajustement de la fonction $\text{erfc}(z)$ au profil de taux de relaxation transversale $R_2(x, t)$ mesuré expérimentalement par IRM. Considérant que l'interface est constituée d'une distribution homogène d'ions ferriques de concentration c_{irr} induisant un taux de relaxation transversale $R_{2_{irr}}$ (s^{-1}) au contact du gel non irradié de taux de relaxation transversale R_{2_0} , l'expression du taux de relaxation transversale est trouvée par extension de la Relation II-4-2-7 :

$$R_2(x, t) = \frac{(R_{2_{irr}} - R_{2_0})}{2} \cdot \text{Erfc}\left(\frac{x}{2\sqrt{Dt}}\right) + R_{2_0} \quad \text{Relation IV-4}$$

Il est important de rappeler que l'expression de la solution générale donnée par la relation repose sur l'hypothèse que la diffusion des ions se produit de manière symétrique des deux côtés de l'interface. En mettant $\sigma^2 = 4Dt$ la pente de la courbe $\sigma^2 = f(t)$ donne donc une estimation du coefficient D.

Les taux de relaxation transverse R_2 , ont été calculés voxel par voxel à l'aide d'un programme Matlab fait maison. Les valeurs R_2 ont été moyennées sur les 6 voxels centraux le long de (Oy) pour chaque position x. La position $x = 0$ a été définie arbitrairement au même voxel pour toutes les mesures. Les ajustements avec la Relation IV-4 ont été réalisés en utilisant un algorithme de Levenberg-Marquardt. Ainsi, les paramètres R_{2_0} , $R_{2_{irr}}$ et σ ont été calculés pour chaque acquisition. La courbe $\sigma^2 = f(t)$ a ensuite été tracée à l'aide de la méthode des moindres carrés et le coefficient de diffusion des ions ferriques dans EDSOFT a pu être déterminé.

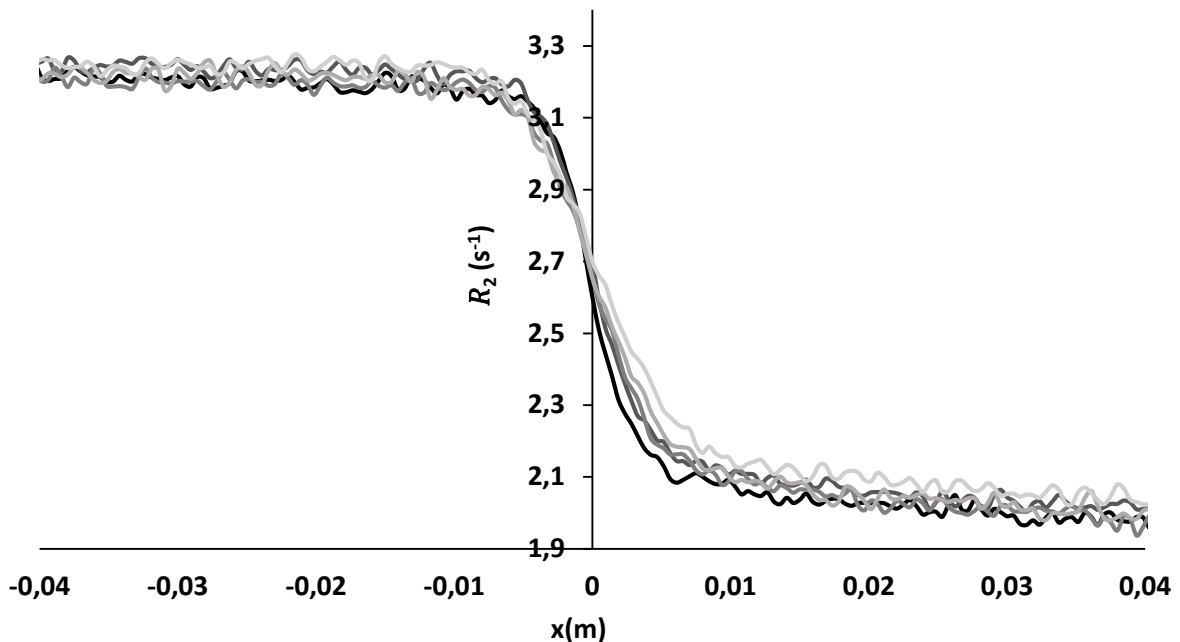


Figure IV-79 : Profils R_2 du gel EDBreast irradié avec un faisceau de 6 MV de Trubeam (Varian) et lu avec un appareil Intra Achieva (Philips). La dose à la partie entièrement exposée du fantôme était de 20 Gy. Les cinq profils proviennent d'images acquises à 58 min (ligne noire), 178 min (gris foncé), 300 min (gris anthracite), 418 min (gris moyen) et 539 min (gris clair) après irradiation.

La Figure IV-15 montre l'évolution dans le temps des profils mesurés après irradiation. Par souci de clarté, les 9 profils ne sont pas représentés ici, mais seulement 5 d'entre eux. Les mesures ont commencé 58 minutes après l'irradiation, ce qui correspond au temps nécessaire pour passer du dispositif d'irradiation au dispositif de lecture. Il ressort clairement de cette figure que la largeur de la pénombre augmente avec le délai de mesure. Les ions Fe^{3+} diffusent du côté irradié au côté non irradié et la concentration diminue à l'intérieur du gel irradié pour compenser la diminution de la concentration à proximité de l'interface. Cette réduction de concentration s'amplifie et s'étend progressivement avec le temps à l'intérieur du côté irradié. La diminution après 10 h s'étendant sur moins de 1 cm, l'échantillon est suffisamment long pour ne pas influencer les profils de diffusion. Par conséquent, la diffusion se produit dans un milieu infini confirmant le choix correct du modèle.

Pour chacun des profils, σ^2 est calculé à l'aide de la Relation IV-4 et le profil $\sigma^2 / 2$ est tracé en fonction du temps. L'écart type de R_{20} ou R_{2irr} est d'environ 1,7 % pour le même profil, ce qui montre la présence d'un faible bruit permettant un bon rapport signal sur bruit. Tous les profils se croisent à une valeur $(R_{2irr} + R_{20})/2$, en respectant les propriétés de la fonction erfc.

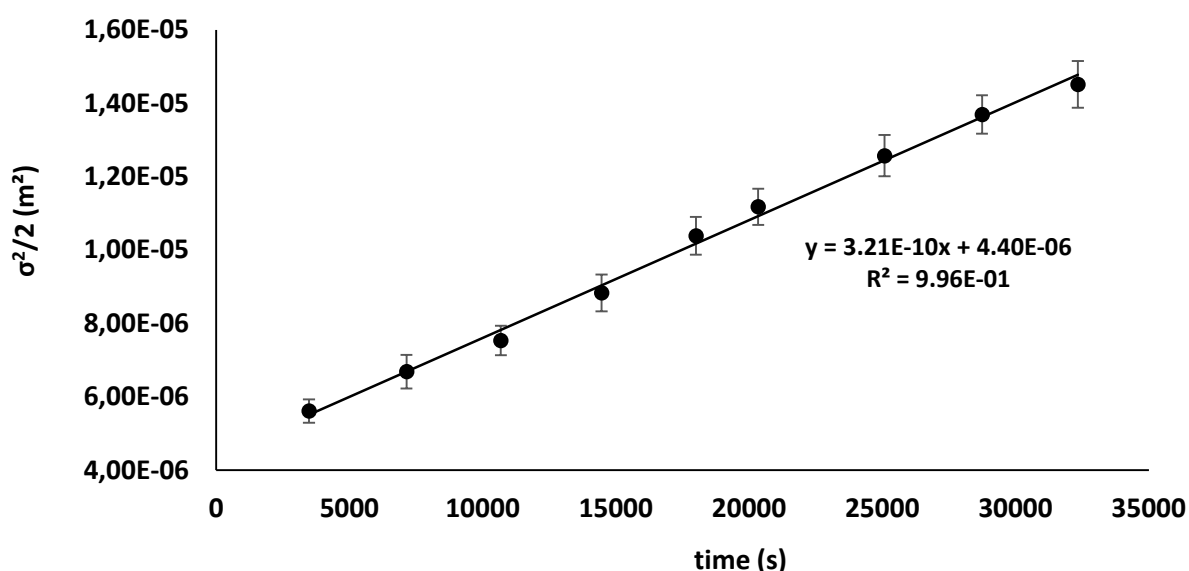


Figure IV-80 : Variation du paramètre $\sigma^2 / 2$ avec le temps après une irradiation à 20 Gy du gel EDSOFT

La Figure IV-16 confirme que la relation linéaire entre ces deux paramètres est bien établie. En réalité, le profil R_2 n'est pas aussi net et une valeur de σ est obtenue à $t = 0$ car la zone autour de la position $x = 0$ correspond à un gradient de dose appelé « pénombre ». Cependant, cette approximation sur les conditions initiales n'a pas d'incidence sur le résultat final car l'approximation entraîne seulement une translation de la courbe : $\sigma^2 = 4Dt + c$. Une valeur du coefficient de diffusion du Fe^{3+} dans le gel EDSOFT de $3,21 \cdot 10^{-10} \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ est ainsi calculée et correspond à la pente de la courbe.

5.3. Méthode spectroscopique

5.3.1. Protocole expérimental

Afin d'éviter la formation d'oxyde de Fe^{3+} , insoluble dans l'eau, les gels et les liquides d'immersion doivent avoir un pH inférieur à 2 [38].

Dans le cas du complexe Fe-Tiron, la solution de Tiron et la solution ferrique sont préparées dans une solution de perchlorate afin d'obtenir le complexe 1:1 Fe-Tiron [39]. Pour diminuer le pH, du perchlorate de sodium est ajouté au gel et au liquide d'immersion.

Dans le cas du complexe $[\text{Fe}(\text{SCN})_2]^+$, de l'acide sulfurique est ajouté pour réduire le pH du gel et la présence d'ion thiocyanate en excès stœchiométrique permet d'obtenir un pH inférieur à 2 dans le liquide d'immersion [40].

Dans le cas du Fe^{3+} , de l'acide sulfurique est ajouté au gel et le liquide d'immersion pour diminuer le pH.

La composition des solutions est résumée dans le Tableau IV-11.

Tableau IV-22 : Composition des solutions

	Produit	Fe^{3+}	Fe-Tiron	$[\text{Fe}(\text{SCN})_2]^+$
Solution Ferrique	Ammonium sulfate de Fer (III)	$3.15.10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$	$3.75.10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$	$1.1.10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$
	Acide sulfurique 95%	0.03 mol.L^{-1}	*	0.03 mol.L^{-1}
	Perchlorate de sodium	*	0.08 mol.L^{-1}	*
Liquide d'immersion	Acide sulfurique 95%	0.03 mol.L^{-1}	*	0.03 mol.L^{-1}
	Tiron	*	0.005 mol.L^{-1}	*
	Perchlorate de sodium	*	0.08 mol.L^{-1}	*
	Thiocyanate de potassium	*	*	0.1 mol.L^{-1}

Le flacon est maintenu verticalement par une pince et un support élévateur de laboratoire permet de plonger le gel dans le liquide d'immersion à t_0 .

Les échantillons sont prélevés à 1, 5, 10, 20, 30, 40, 55, 70, 90 minutes du début et leur absorbance, A_T (Figure IV-17), est mesurée à 303 nm (Fe^{3+}), à 670 nm (complexe Fe-Tiron) ou à 478 nm (complexe $[\text{Fe}(\text{SCN})_2]^+$). Les échantillons sont ensuite remis dans le bécher.

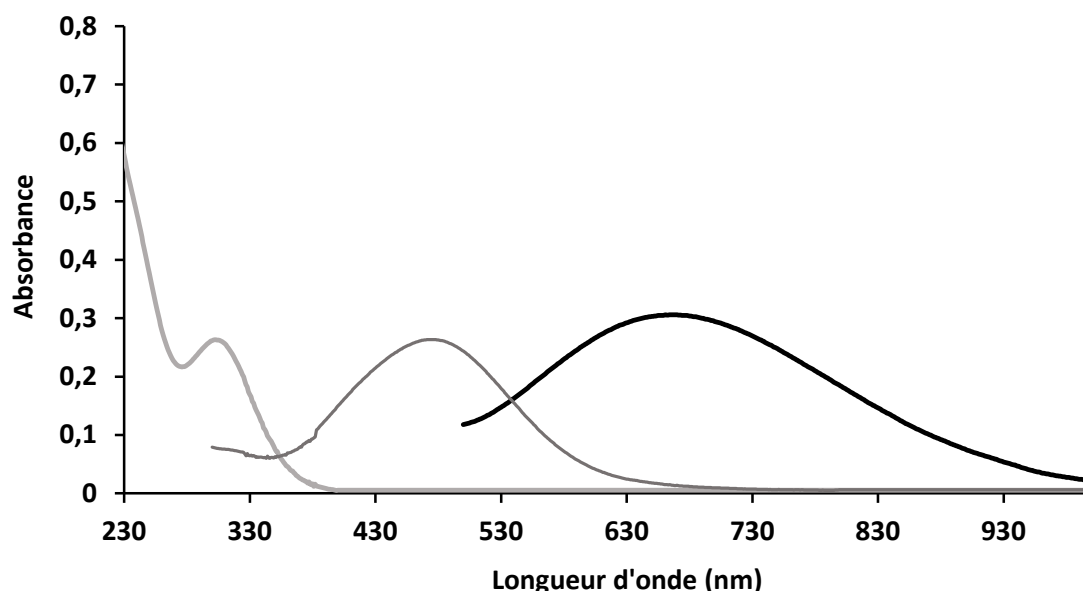


Figure IV-81. Spectre d'absorption du Fe^{3+} ($1,1 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$) (gris clair), du complexe $[\text{Fe}(\text{SCN})_2]^+$ ($2,8 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$) (gris foncé) et du complexe Fe-Tiron ($1,5 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$) (noir)

A_0 est déterminée à l'aide de solutions de référence de concentration en Fe^{3+} de 300 mg/L pour la détection directe des ions ferriques à 360 mg/L pour la détection du complexe Fe-Tiron et à 100 mg/L pour la détection du complexe $[\text{Fe}(\text{SCN})_2]^+$ afin d'avoir une absorbance proche de 1,50.

La fraction M_T/M_0 croît linéairement en fonction du carré du temps. La pente permet de calculer le coefficient de diffusion D (Chapitre III - Relation III-8).

5.3.2. Mesure du coefficient de diffusion

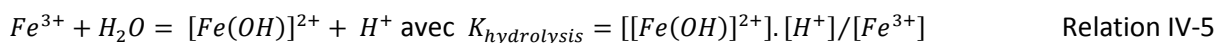
Le coefficient de diffusion de Fe^{3+} est mesuré directement par la détection des ions ferriques ou par la détection de ses complexes avec le Tiron ou thiocyanate de potassium. Les différentes valeurs du coefficient de diffusion du Fe^{3+} sont données dans le Tableau IV-12. La valeur du coefficient de diffusion obtenue par la mesure spectroscopique directe du Fe^{3+} ($3,14 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$) est très proche de celle obtenue par IRM sur le même gel ($3,21 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$). Celle obtenue indirectement par la mesure spectroscopique du complexe Fe-Tiron est également proche ($3,07 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$) mais on observe tout de même un léger écart avec la valeur mesurée directement avec le Fe^{3+} . La valeur du coefficient de diffusion mesurée par le biais du complexe $[\text{Fe}(\text{SCN})_2]^+$ est quant à lui assez éloigné ($2,41 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$) des autres valeurs obtenues par les autres méthodes.

Tableau IV-23 : Coefficient de diffusion du Fe^{3+} mesuré par méthode spectroscopique

	Fe^{3+}	Fe-Tiron	$[Fe(SCN)_2]^+$	$[Fe(SCN)_2]^+_{(ajustée)}$
Pente ($s^{-1/2}$)	1,82E-04	1,80E-04	1,59E-04	1,76E-04
Coefficient de diffusion (m^2/s)	3,14E-10	3,07E-10	2,41E-10	2,94E-10

Fer(III) : A pH acide ($pH < 2$), deux espèces sont prédominantes : Fe^{3+} et $[Fe(OH)]^{2+}$ [41]. Fe^{3+} présente une bande intense à $\lambda_{max} = 240$ nm ($\varepsilon = 3800 - 4200$ $M^{-1}.cm^{-1}$) et $[Fe(OH)]^{2+}$ possède deux bandes intenses à $\lambda_{max} = 205$ nm ($\varepsilon = 4600 - 4800$ $M^{-1}.cm^{-1}$) et à 303 nm ($\varepsilon = 2000 - 2100$ $M^{-1}.cm^{-1}$) [42]. Le cut-off de l'eau est à 190 nm. Seule la bande de $[Fe(OH)]^{2+}$ est suffisamment éloignée du cut-off pour ne pas être influencée.

La quantité de $[Fe(OH)]^{2+}$ présente en solution va dépendre de la constante d'hydrolyse du Fe^{3+} (Relation IV-5). *Siddall et al.* [43] mesurent une constante d'hydrolyse de $6,5.10^{-3}$ à 25 °C.



La quantité de Fe^{3+} augmentant pendant la diffusion, le rapport $[H^+]/[Fe^{3+}]_{diffusé}$ diminue au cours du temps et entraîne une faible variation du rapport $[Fe^{3+}]/[Fe(OH)]^{2+}$, ce qui peut expliquer une légère sous-estimation du coefficient de diffusion.

Le complexe Fe(III)/Tiron: Au pH du perchlorate ($pH = 2$), deux espèces sont prédominantes : Fe^{3+} et le complexe Fe-Tiron (1:1) [44].

Les ions Fe^{3+} présentent une bande intense à $\lambda_{max} = 240$ nm ($\varepsilon = 3800 - 4200$ $M^{-1}.cm^{-1}$) and le complexe Fer(III)/Tiron (1:1) possède une bande intense à $\lambda_{max} = 670$ nm ($\varepsilon = 1840 - 1960$ $M^{-1}.cm^{-1}$) [39].

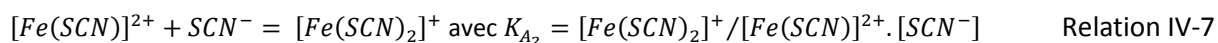
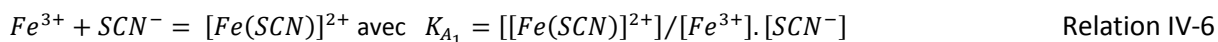
A ce pH, le complexe Fe-Tiron (1:1) représente 95 % des espèces présentes et Fe^{3+} les 5 % restants [44]. Seul 95 % du Fe^{3+} diffusé est mesuré ce qui explique la légère différence entre les deux mesures de coefficient de diffusion.

Le complexe Fer (III) / thiocyanate : La valeur du coefficient de diffusion mesurée avec ce complexe est inférieure à celle mesurée directement par le Fe^{3+} ou celle mesurée avec le complexe Fe-Tiron. Nous avons observé que la couleur rouge de la solution de référence A_0 a complètement disparu en 10 jours environ. Il y a donc une diminution de la concentration du complexe Fer (III) / thiocyanate en fonction du temps.

Différents complexes Fer (III) / thiocyanate de couleur rouge peuvent être obtenus en fonction de la valeur du rapport $[SCN^-]/[Fe^{3+}]$: $[Fe(SCN)_6]^{3-}$, $[Fe(SCN)_3]$, $[Fe(SCN)_2]^+$ et $[Fe(SCN)]^{2+}$. La valeur d'absorbance et la longueur d'onde correspondant au maximum d'absorption sont d'autant plus grand que le rapport $[SCN^-]/[Fe^{3+}]$ est grand [45].

Les complexes $[Fe(SCN)_2]^+$ et $[Fe(SCN)]^{2+}$ sont ceux obtenus pour les petites valeurs du rapport $[SCN^-]/[Fe^{3+}]$ lorsque la concentration en thiocyanate est proche de 0,1 mol.L⁻¹ [46]. *Ozutsumi et al.* ont constaté que, pour ce rapport, la formation de complexes supérieurs à $[Fe(SCN)_2]^+$ est faible.

Les complexes $[Fe(SCN)_2]^+$ et $[Fe(SCN)]^{2+}$ présentent une bande intensive à $\lambda_{\max} = 478 \text{ nm}$ ($\varepsilon = 7880 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) [47]. Laurence *et al.* [48] ont mesuré les deux constantes d'association à 25°C : $K_{A_1} = 139$ (Relation IV-6) and $K_{A_2} = 20,2$ (Relation IV-7) pour $[H^+] = 0,096 - 0,188 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.



Plus la valeur K_A est élevée, plus l'affinité de liaison entre le thiocyanate et le fer est élevée et plus le complexe sera stable. Ces valeurs de K_A n'expliquent pas la différence entre le coefficient de diffusion obtenu indirectement par la mesure spectroscopique du complexe $[Fe(SCN)]^{2+}$ et celui obtenu par la mesure directe du Fe^{3+} .

Betts *et al.* [49] mettent en avant le côté réversible des équilibres impliquant les ions complexes $[Fe(SCN)]^{2+}$ et $[Fe(SCN)_2]^+$ ainsi que la formation du radical ionique $(SCN)^{2-}$ et d'ions ferreux par réaction de ces complexes avec des ions thiocyanate. Ces ions $(SCN)^{2-}$ entraînent des réactions rapides et compétitives avec les ions ferriques et des ions ferreux sont de nouveau formés. Les mécanismes suivants sont proposés :



Afin d'estimer l'auto-réduction du complexe $[Fe(SCN)]^{2+}$, Betts *et al.* ont réalisé un suivi de la production des ions ferreux par mesure spectroscopique en fonction du temps. Pour mesurer directement les ions Fe^{2+} , une solution de « quenching » est utilisée.

Cette solution contenait une concentration suffisante de fluorure d'ammonium pour éliminer complètement la couleur rouge du $[Fe(SCN)]^{2+}$, une concentration suffisante en acétate d'ammonium pour augmenter le pH à 4 et de l'ortho-phénanthroline pour réagir avec les ions ferreux et former le complexe coloré $[Fe(o-phen)]^{2+}$. Dans leurs expériences, des quantités connues d'ion ferreux sont ajoutées à la solution de « quenching ».

Dans notre étude, cette manipulation a été adaptée à la mesure du coefficient de diffusion avec le complexe $[Fe(SCN)]^{2+}$, afin de quantifier cette auto-réduction dans le temps. Après un temps t , la solution de « quenching » est ajoutée au liquide d'immersion et l'absorbance de la solution est mesurée à 512 nm . Cette manipulation est reproduite pour chacun des temps de mesure.

La Figure IV-18 montre la concentration en ions ferreux produits au cours du temps.

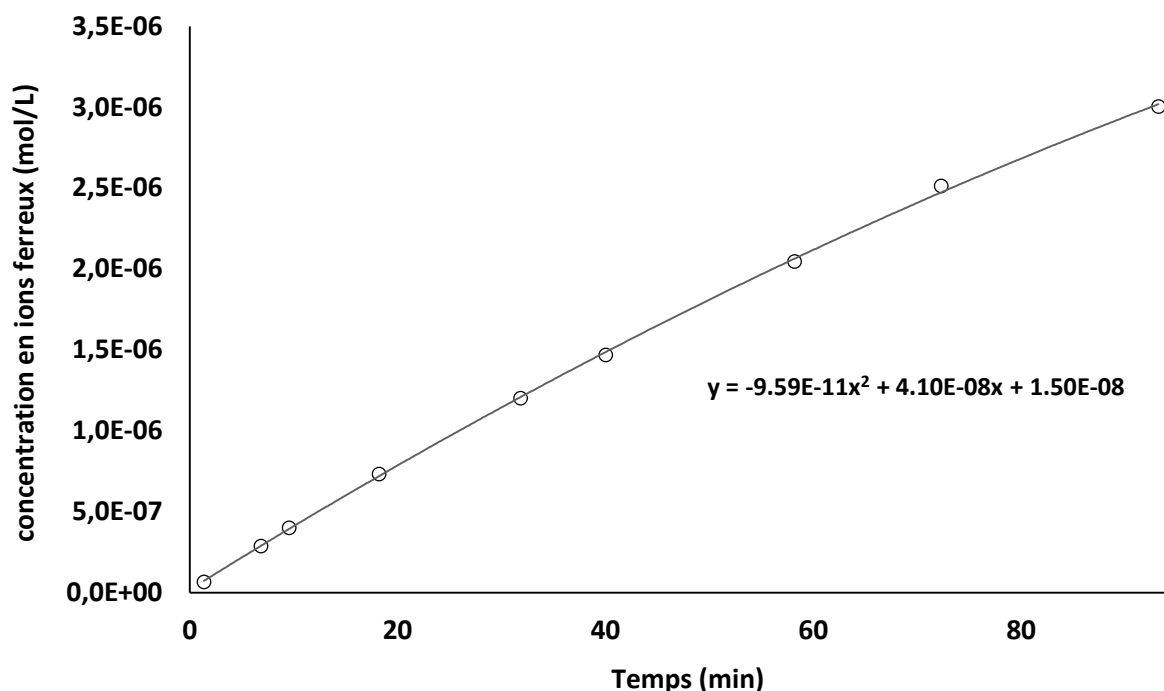


Figure IV-82 : Production d'ion ferreux en fonction du temps avec $[Fe^{3+}]_0 = 0.011 \text{ mol.L}^{-1}$, $[SCN^-]_0 = 0.03 \text{ mol.L}^{-1}$ à 20°C

La concentration en ions ferreux produits en fonction du temps est ajustée à un polynôme du second degré (Figure IV-18). Les valeurs des coefficients du polynôme servent à ajuster la concentration de Fe^{3+} diffusé en ajoutant la quantité de Fe^{2+} formée par les réactions décrites par *Betts*. La valeur du coefficient de diffusion après ajustement est donnée dans le Tableau IV-12. Cette valeur se rapproche ($2,94.10^{-10} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$) de celle mesurée directement avec le Fe^{3+} ($3,14.10^{-10} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$). Cependant, il existe encore une légère différence avec la valeur mesurée par IRM ($3,21.10^{-10} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$).

Pour expliquer cette atténuation, *Lister et al.* [50] exposent que le thiocyanate est oxydé par l'oxygène dissous, probablement avec l'ion ferrique qui joue le rôle de catalyseur. Tandis que *Sultan et al.* [51] expliquent que le pH acide atténue l'effet trans et que le soufre terminal se sépare du thiocyanate pour précipiter. Le groupe cyano lié à l'azote est libéré, capte un proton et se dégage sous forme de gaz cyanure d'hydrogène.

Ces deux dernières propositions peuvent expliquer la différence résiduelle entre les deux mesures de coefficient de diffusion. Cette méthode reste donc complexe à utiliser car la valeur du coefficient de diffusion doit être ajustée par ajout de la quantité de Fe^{2+} formée à la quantité de Fe^{3+} diffusée.

La Figure IV-19 montre la variation du rapport M_T/M_0 en fonction de la racine carrée du temps pour le gel EDSOFT pour la détection directe des ions Fe^{3+} , pour la détection indirecte par le complexe Fe-Tiron, avec détection indirecte par le complexe $[Fe(SCN)]^{2+}$ dont la valeur est ajustée pour tenir compte de la production de Fe^{2+} .

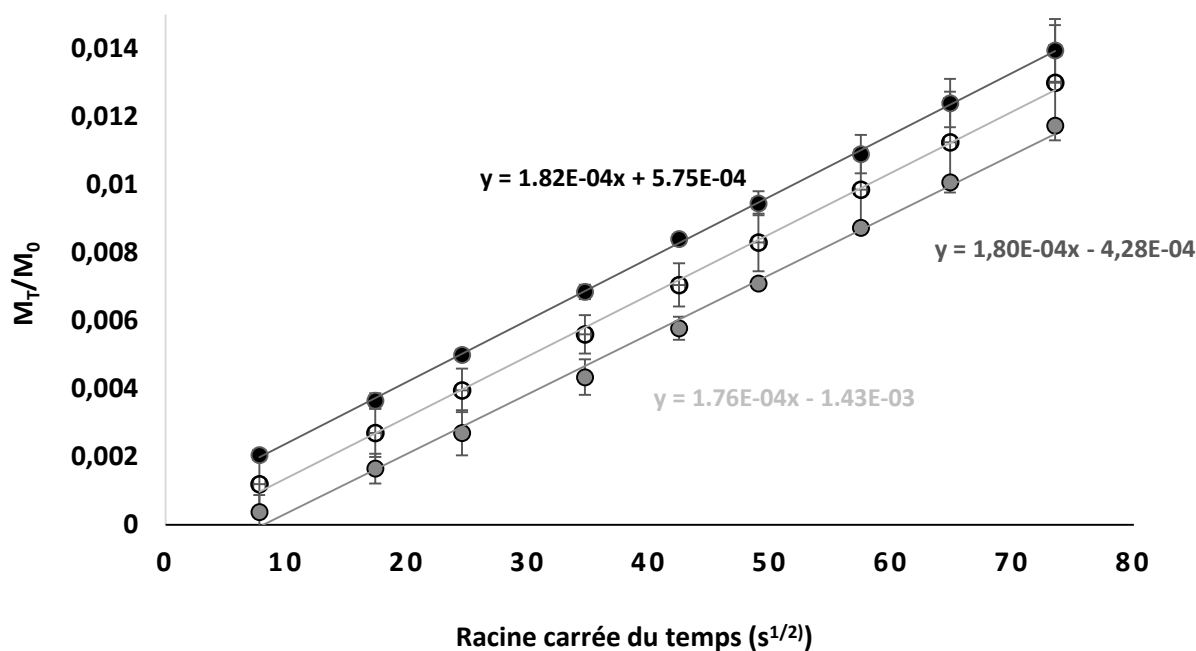


Figure IV-83 : Variation du rapport M_T/M_0 en fonction de la racine carrée du temps pour le gel EDSOFT. La détection est réalisée par la mesure directe des ions Fe^{3+} (noir), par le complexe Fe-Tiron (blanc), par le complexe $[Fe(SCN)_2]^+$ (*ajustée*) (gris).

Graphiquement, l'écart entre les pentes des différentes régressions linéaires n'est pas observable mais une distance entre ces droites est observée résultant d'une différence d'ordonnées à l'origine. Normalement cette ordonnée à l'origine est sensée être nulle. Sa présence est due aux conditions expérimentales et plus précisément aux conditions initiales. En effet, quand l'échantillon est plongé dans le liquide d'immersion, une fine pellicule d'air reste bloquée à la surface du gel et met quelques secondes avant d'être évacuée par l'agitation. En fonction du temps mis pour évacuer les bulles d'air et son adéquation avec le déclenchement du chronomètre, différentes valeurs d'ordonnées à l'origine sont observées.

En comparant avec les valeurs trouvées dans la littérature (Chapitre 3-Tableau III-1), nous pouvons voir que la valeur du coefficient de diffusion mesurée pour le gel EDSOFT ($3,21 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$) est différente de 1 % avec la moyenne de celle trouvée pour le gel d'agarose ($3,19 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$) mais EDSOFT ne contient pas d'agent complexant tel que le xylénol orange ou d'agent de réticulation tel que le formaldéhyde. Il reste encore assez loin des gels à base de gélatine au xylénol orange. *Pedersen et al.* [52] ont trouvé avec un gel à 4 % de gélatine une valeur de coefficient de diffusion de $4,03 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ sans xylénol orange et de $2,25 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ avec du xylénol orange. L'utilisation de xylénol orange a donc réduit de 44 % la valeur du coefficient de diffusion du composé radiosensible. L'utilisation d'un agent complexant et d'un agent de réticulation pourrait permettre à EDSOFT d'être le gel ferreux avec l'un des coefficients de diffusion les plus faibles du marché.

Conclusion :

Une gamme de dosimètre équivalent tissus-mous, sein, os et poumons est réalisée à partir du nouvel hydrogel EasyDosit. Nous avons montré que les gels EDSOFT et EDLung sont des matériaux qui conviennent à la dosimétrie neutronique et photonique mais peuvent également être utilisés pour faire réaliser des dosimétries sous contraintes comme par exemple la réalisation d'une mammographie sur l'EDSOFT. Le gel EDBreast possède une meilleure tenue mécanique à la compression (parfaitement adaptée à la mammographie) mais n'est pas équivalent tissulaire contrairement à l'EDSOFT. Le LEDBone possédant quant à lui des propriétés assez éloignées de l'os, sa formulation sera à adapter quitte à perdre ses propriétés dosimétriques.

La caractérisation dosimétrique du gel EDSOFT a permis de définir les propriétés du gel en termes de diffusion, réponse énergétique et dose-réponse, ainsi que d'en préciser les conditions optimales d'utilisation. Nous avons dû nous adapter aux matériels disponibles dans les milieux hospitaliers et la formulation du gel a été réalisée sans utilisation d'un flux d'air diminuant la zone de linéarité. Par conséquent, la réponse du gel suit un fit polynomial d'ordre 2 sur la gamme de dose [0 - 60] Gy. Une étude sur une gamme de dose plus faible pourrait certainement définir un domaine sur lequel la réponse du dosimètre est linéaire, mais cela dégraderait fortement le rapport signal sur bruit à cause de l'augmentation des inhomogénéités au sein du gel. Une solution envisagée serait de maintenir sous agitation la solution jusqu'à ce que le gel épaisse avant de le placer dans un fantôme fermé.

L'étude de la dose-réponse dans différentes qualités de faisceaux de photons a, quant à elle, montré que la réponse du gel aux hautes énergies est stable. Cependant, elle diminue avec l'énergie d'après les mesures réalisées dans des faisceaux d'énergies moyennes inférieures à 1 250 keV (^{60}Co). Une diminution de 15 % pour une même dose a été observée entre l'énergie moyenne du cobalt-60 et l'énergie moyenne la plus faible (7,8 keV). Ce comportement est similaire à d'autres dosimètres utilisés en radiothérapie. Afin de s'assurer de pouvoir fournir des résultats de distributions de dose justes, une courbe d'étalonnage sera systématiquement réalisée à partir de la même préparation de gel que pour le fantôme à analyser. Cela permettrait d'avoir une gamme d'étalonnage valable pour chaque gamme d'énergie.

L'étude des effets de diffusion est une étape importante de la caractérisation dosimétrique du gel, car ces effets remettent en question la précision géométrique de la mesure de distribution de dose. Ce travail montre que le gel EDSOFT a un coefficient de diffusion proche de ceux trouvés pour le gel d'agarose, malgré le fait que EDSOFT ne contient ni agent complexant ni agent de réticulation. Ceci confirme l'intérêt d'un tel gel associé aux lectures IRM.

Ce gel est donc une bonne solution pour la réalisation de dosimétrie 3D. Il est facile à manipuler et suffisamment stable pour garantir une distribution spatiale précise de la dose (de l'ordre du mm) quelques heures après l'irradiation, sans avoir à tenir compte de la diffusion. Ce gel pourrait encore être amélioré en ajoutant un agent complexant et un agent de réticulation. Nous allons maintenant nous intéresser à une application pour la radiothérapie intra-opérative : l'Intrabeam.

Bibliographie :

- [1] C. Sharrock, "Radiation dosimetry gel, useful for e.g. verifying the doses of ionizing radiation in a conformational radiotherapy" FR2994601, Patent, 2014-02-21.
- [2] ICRU, *Report 48, Phantoms and computational models in therapy, diagnosis and protection*. Bethesda, Maryland, USA, 1992.
- [3] American Association of Physicists in Medicine, *protocol for neutron beam dosimetry - Report N°7*. New York, USA: American Institute of Physics, 1980.
- [4] D. Gensanne, "Design of a new tissue-equivalent gel : applications to three dimensional dosimetry using Magnetic Resonance Imaging," University Toulouse III Paul Sabatier, 2003.
- [5] P. Davis and B. Tabor, "Kinetic study of the crosslinking of gelatin by formaldehyde and glyoxal," *J. Polym. Sci. Part A Gen. ...*, vol. 1, no. 8409, pp. 799–815, 2003.
- [6] ICRU, *Report 44, Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement*, vol. 22, no. 3. Bethesda, Maryland, USA, 1989.
- [7] T. Beaumont, "Apport de l'impression 3D pour la réalisation de familles de fantômes d'étalonnage dédiés à la personnalisation de la mesure en dosimétrie interne," Paris Saclay, 2018.
- [8] Khan F M, *The physics of radiation therapy*, Third edit. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1994.
- [9] S. Meille, "Relation between microstructure and mechanical properties of set plaster," INSA de Lyon, 2001.
- [10] R. J. Schulz, A. F. DeGuzman, D. B. Nguyen, and J. C. Gore, "Dose-response curves for Fricke-infused agarose gels as obtained by nuclear magnetic resonance," *Phys. Med. Biol.*, vol. 35, no. 12, p. 1611, 1990.
- [11] K. C. Chu, K. J. Jordan, J. J. Battista, J. Van Dyk, and B. K. Rutt, "Polyvinyl alcohol-Fricke hydrogel and cryogel: two new gel dosimetry systems with low Fe 3+ diffusion," *Phys. Med. Biol.*, vol. 45, no. 4, p. 955, 2000.
- [12] L. J. Schreiner, T. Olding, and K. B. McAuley, "Polymer gel dosimetry," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 250, no. 1, p. 12014, 2010.
- [13] J. J. Spokas and D. R. White, "A conducting plastic simulating cortical bone," *Phys. Med. Biol.*, vol. 27, no. 1, pp. 115–121, Jan. 1982.
- [14] R. S. Caswell, J. J. Coyne, and M. L. Randolph, "Kerma factors of elements and compounds for neutron energies below 30 MeV," *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, vol. 33, no. 11, pp. 1227–1262, Nov. 1982.
- [15] A. Samani, J. Zubovits, and D. Plewes, "Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: an inversion-technique-based investigation of 169 samples," *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, no. 6, p. 1565, 2007.
- [16] J. Y. Rho, R. B. Ashman, and C. H. Turner, "Young's modulus of trabecular and cortical bone material: ultrasonic and microtensile measurements," *J. Biomech.*, vol. 26, no. 2, pp. 111–119, 1993.
- [17] E. E. W. Van Houten, M. M. Doyley, F. E. Kennedy, J. B. Weaver, and K. D. Paulsen, "Initial in vivo

- experience with steady-state subzone-based MR elastography of the human breast," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 17, no. 1, pp. 72–85, Jan. 2003.
- [18] Z. Dai, Y. Peng, H. A. Mansy, R. H. Sandler, and T. J. Royston, "A model of lung parenchyma stress relaxation using fractional viscoelasticity," *Med. Eng. Phys.*, vol. 37, no. 8, pp. 752–758, Aug. 2015.
 - [19] J. Currey, "Incompatible mechanical properties in compact bone," *J. Theor. Biol.*, vol. 231, no. 4, pp. 569–580, Dec. 2004.
 - [20] M. Palard, "Synthèse et frittage d'hydroxyapatites phosphocalciques silicatées," Limoges, 2007.
 - [21] S. Ribes, "Développement d'une méthode de détermination de la dose individuelle absorbée en mammographie numérique par utilisation d'imageries multi-modales," Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier, 2014.
 - [22] C. Stien *et al.*, "Characterization of a new tissue-equivalent dosimeter for 3D dose distribution measurements," *Phys. Medica*, vol. 31, p. e52, Nov. 2015.
 - [23] V. Dedieu *et al.*, "Development of a new tissue equivalent material for 3D chemical dosimetry by MRI and feasibility of e-control service of TPS," *Phys. Medica*, vol. 31, pp. e50–e51, Nov. 2015.
 - [24] J.-M. Bordy *et al.*, "EMRP Project HLT 09--Metrology for radiotherapy using complex radiation fields," in *16th International Congress of Metrology*, 2013, p. 5002.
 - [25] B. Reichl, D. Matthaei, J. Richter, and A. Haase, "An automated fast MR-imaging method for localized measurements of dose distributions using NMR-Fricke gel dosimetry. Evaluation of influences on the measurement accuracy," *Strahlentherapie und Onkol. Organ der Dtsch. Röntgengesellschaft...[et al]*, vol. 172, no. 6, pp. 312–319, 1996.
 - [26] D. I. Hitchcock, "The ionization of protein chlorides," *J. Gen. Physiol.*, vol. 5, no. 3, pp. 383–394, 1923.
 - [27] E. T. Oakes and C. E. Davis, "Jell strength and viscosity of gelatin solutions," *Ind. Eng. Chem.*, vol. 14, no. 8, pp. 706–709, 1922.
 - [28] F. S. Hom, S. A. Veresh, and W. R. Ebert, "Soft gelatin capsules II: Oxygen permeability study of capsule shells," *J. Pharm. Sci.*, vol. 64, no. 5, pp. 851–857, 1975.
 - [29] E. P. Pappas, V. Peppas, C. J. Hourdakos, P. Karaikos, and P. Papagiannis, "On the use of a novel Ferrous Xylenol-orange gelatin dosimeter for HDR brachytherapy commissioning and quality assurance testing," *Phys. Medica*, vol. 45, pp. 162–169, Jan. 2018.
 - [30] L. E. Olsson, S. Petersson, L. Ahlgren, and S. Mattsson, "Ferrous sulphate gels for determination of absorbed dose distributions using MRI technique: basic studies," *Phys. Med. Biol.*, vol. 34, no. 1, pp. 43–52, Jan. 1989.
 - [31] C. Cavinato and L. Campos, "Energy dependent response of the Fricke gel dosimeter prepared with 270 Bloom gelatine for photons in the energy range 13.93 keV–6 MeV," *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.*, vol. 619, no. 1–3, pp. 198–202, 2010.
 - [32] J. B. Davies and C. Baldock, "Sensitivity and stability of the Fricke–gelatin–xylenol orange gel dosimeter," *Radiat. Phys. Chem.*, vol. 77, no. 6, pp. 690–696, Jun. 2008.
 - [33] J. Šolc and V. Sochor, "Feasibility of radiochromic gels for 3D dosimetry of brachytherapy sources," *Metrologia*, vol. 49, no. 5, pp. S231–S236, Oct. 2012.

- [34] J. Šolc, V. Sochor, and P. Kozubíková, "Energy dependence of Fricke-xylene orange gel and gel based on Turnbull blue for low-energy photons," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 573, p. 012069, Jan. 2015.
- [35] ICRU, *Report 14, Radiation dosimetry: X Rays and Gamma Rays with maximum photon energies between 0,6 and 50 MeV*. 1969.
- [36] ICRU, *Report 17, Radiation Dosimetry: X Rays Generated at potentials of 5 to 150 kV*, vol. os9, no. 2. 1970.
- [37] W. I. D. Rae, "Chelator effect on ion diffusion in ferrous-sulfate-doped gelatin gel dosimeters as analyzed by MRI," *Med. Phys.*, vol. 23, no. 1, p. 15, 1996.
- [38] P. Delahay, M. Pourbaix, and P. Van Rysselberghe, "Potential-pH diagrams," *J. Chem. Educ.*, vol. 27, no. 12, p. 683, Dec. 1950.
- [39] W. A. E. McBryde, "A spectrophotometric reexamination of the spectra and stabilities of the iron(III) – tiron complexes," *Can. J. Chem.*, vol. 42, no. 8, pp. 1917–1927, Aug. 1964.
- [40] Z. Marczenko and M. Balcerzak, *Separation, preconcentration and spectrophotometry in inorganic analysis*, vol. 10. Elsevier, 2000.
- [41] B. Beverskog and I. Puigdomenech, "Revised pourbaix diagrams for iron at 25–300 °C," *Corros. Sci.*, vol. 38, no. 12, pp. 2121–2135, Dec. 1996.
- [42] A. Stefánsson, "Iron(III) Hydrolysis and Solubility at 25 °C," *Environ. Sci. Technol.*, vol. 41, no. 17, pp. 6117–6123, Sep. 2007.
- [43] T. H. Siddall and W. C. Vosburgh, "A Spectrophotometric Study of the Hydrolysis of Iron (III) Ion 1," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 73, no. 9, pp. 4270–4272, Sep. 1951.
- [44] M. M. A. Shriadah and K. Ohzeki, "Effect of anion-exchange resin on the formation of iron(III)-Tiron complexes," *Analyst*, vol. 111, no. 2, p. 197, 1986.
- [45] S. E. Polchlopek and J. H. Smith, "Composition of Ferric Thiocyanate at High Concentrations," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 71, no. 10, pp. 3280–3283, Oct. 1949.
- [46] K. Ozutsumi, M. Kurihara, T. Miyazawa, and T. Kawashima, "Complexation of Iron(III) with thiocyanate Ions in Aqueous Solution.," *Anal. Sci.*, vol. 8, no. 4, pp. 521–526, 1992.
- [47] H. E. Bent and C. L. French, "The Structure of Ferric Thiocyanate and its Dissociation in Aqueous Solution," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 63, no. 2, pp. 568–572, Feb. 1941.
- [48] G. S. Laurence, "A potentiometric study of the ferric thiocyanate complexes," *Trans. Faraday Soc.*, vol. 52, p. 236, 1956.
- [49] R. H. Betts and F. S. Dainton, "Electron Transfer and Other Processes Involved in the Spontaneous Bleaching of Acidified Aqueous Solutions of Ferric Thiocyanate," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 75, no. 22, pp. 5721–5727, Nov. 1953.
- [50] M. W. Lister and D. E. Rivington, "Some measurements on the Iron(III)-Thiocyanate system in aqueous solution," *Can. J. Chem.*, vol. 33, no. 10, pp. 1572–1590, Oct. 1955.
- [51] S. M. Sultan and E. Bishop, "A study of the formation and stability of the iron(III)-thiocyanate complex in acidic media," *Analyst*, vol. 107, no. 1278, p. 1060, 1982.
- [52] T. V Pedersen, D. R. Olsen, and A. Skretting, "Measurement of the ferric diffusion coefficient in agarose and gelatine gels by utilization of the evolution of a radiation induced edge as reflected in relaxation rate images," *Phys. Med. Biol.*, vol. 42, no. 8, p. 1575, 1997.

Chapitre V :

Application pour la radiothérapie intra-opérative : Intrabeam

La radiothérapie intra-opérative consiste à délivrer lors d'un acte de chirurgie une dose absorbée en une fraction unique à la tumeur ou aux tissus adjacents après extraction de la zone tumorale. La radiothérapie intra-opérative est une radiothérapie de contact qui est pratiquée depuis les années 1990 dans le traitement du cancer du sein. Il existe deux types de techniques : la radiothérapie par électrons et la radiothérapie par photons à basse énergie [1].

Le système Intrabeam de chez Carl Zeiss Surgical (Oberkochen, Allemagne) est un accélérateur miniature produisant des photons à basse énergie (50 keV maximum).

Comme nous l'avons expliqué dans le Chapitre I, un jeu d'applicateurs est associé à l'accélérateur. La forme (sphérique, plat, surface ou aiguille) et la taille de l'applicateur sont choisies en fonction de la zone d'application (peau, colonne vertébrale, sein, ...) et de la taille de la cavité opératoire. Pour chaque diamètre d'applicateur, le fabricant fournit des tables de doses avec leur abaque de débit de doses.

Dans ce chapitre, nous avons réalisé des mesures dosimétriques à l'aide du gel EDSOFT pour la caractérisation du système Intrabeam en utilisant les applicateurs de type surface. Ces applicateurs possèdent le gradient de dose en profondeur le plus prononcé parmi les applicateurs disponibles, ce qui rend les mesures de dose plus difficiles. Notre but est de mesurer le dépôt de dose produit avec Intrabeam dans les premiers millimètres par la lecture IRM du gel irradié, ce qui n'est réalisable ni avec les chambres d'ionisation, ni avec les films radiochromiques.

1. Etat des lieux

Le système chirurgical Intrabeam est principalement utilisé pour le traitement per-opératoire ciblé du sein (TARGIT) avec des applicateurs sphériques [2,3]. Toutefois des applicateurs surfaces et plats ont été développés pour d'autres applications [4] : les applicateurs de surface sont utilisés de préférence pour les carcinomes cutanés, tandis que les applicateurs plats sont utilisés pour les traitements per-opératoires [4].

Ces deux derniers convertissent la distribution de dose émise sphérique en une distribution de dose plate [5]. L'énergie moyenne du faisceau pour les applicateurs plats et de surface est de l'ordre de 30 keV [6]. Le débit de dose à la surface peut atteindre 30 Gy/min, mais diminue rapidement avec la profondeur et arrive à presque 0 Gy/min à 20 mm de profondeur. La dose diminue en fonction du diamètre de l'applicateur et elle est divisée par deux après 1 à 2 mm pour les applicateurs de surface et après 1 à 6 mm pour les applicateurs plats. En outre, plus le diamètre de l'applicateur est petit, plus le débit de dose est élevé [5].

Notre étude s'est concentrée sur les applicateurs de surface car ils sont plus faciles à manipuler avec nos gels et également parce que les mesures de dose sont plus délicates. Il existe peu de publications sur la caractérisation dosimétrique de l'Intrabeam équipé d'applicateurs de surface car les études existantes sont principalement basées sur des mesures radiochromiques ou des chambres d'ionisation [4,6,7].

Avec les chambres d'ionisation, il n'est pas possible de mesurer la dose absorbée dans les deux premiers millimètres en contact avec l'applicateur en raison de l'épaisseur du manchon étanche entourant la chambre d'ionisation et du fait que la position du point de mesure effectif n'est pas à la surface de la chambre.

Avec les films radiochromiques, il est difficile de mesurer avec précision la dose dans la direction de l'axe de l'applicateur : une surestimation de la dose peut se produire en raison de la dépendance directionnelle incidente des films [7,8] et des espaces vides éventuels entre le film et le fantôme [8,9]. De plus, les mesures dans les premiers millimètres sont sujettes à des incertitudes car une couche de séparation peut apparaître au bord du film [10]. Ces films doivent donc être placés perpendiculairement à l'axe du faisceau [11].

Nous allons maintenant évaluer l'utilisation des gels paramagnétiques pour la dosimétrie de ces faisceaux de rayons X à basse énergie.

L'utilisation de nos gels pour la mesure de dose avec des faisceaux de rayons X à basse énergie était un autre défi : la plupart des articles publiés sur les gels ferreux utilisés en dosimétrie par lecture IRM concernent la radiothérapie externe [12–14] et la curiethérapie à haute énergie [15,16] où l'énergie du photon est comprise entre environ 300 keV (sources ^{192}Ir) et 25 MeV (accélérateurs linéaires cliniques).

La seule étude que nous ayons trouvée pour la dosimétrie des rayons de faible énergie (inférieurs à 50 keV), avec un dosimètre de type gels ferreux, est le travail de *Solc et al.* [17] qui ont réalisé une étude en utilisant une méthode par lecture optique.

Dans ce chapitre, nous avons mesuré la sensibilité du gel EDSOFT et le profil de dose dans un faisceau de rayons X à basse énergie a été réalisé en utilisant le système Intrabeam. Le principal problème avec la dosimétrie des rayons de faible énergie est le gradient de dose. Nous avons dû développer une procédure spécifique visant à limiter l'interface avec l'air pour l'étalonnage du gel. De plus, nous avons optimisé la séquence d'imagerie par résonance magnétique pour obtenir une résolution spatiale inférieure au millimètre avec un rapport signal sur bruit élevé.

2. Démarche

2.1. Choix du gel

Comme nous l'avons vu dans le chapitre IV, le gel EDBreast possède une meilleure tenue mécanique à la compression et il est parfaitement adapté à la mammographie. En revanche, il n'est pas équivalent tissulaire sur toute la gamme des moyennes et faibles énergies contrairement à l'EDSOFT.

Le gel que nous avons utilisé dans ce travail est donc le matériau équivalent-tissu mou EDSOFT décrit dans le chapitre IV. Ce nouveau matériau sensible est formulé à partir des produits fabriqués par MCP (EasyDosit et Solifer) dont les améliorations sont notifiées dans le chapitre III.

Dans un premier temps, nous allons vérifier que le gel EDSOFT est bien équivalent tissu mou au rayonnement photonique pour une gamme d'énergie entre 10 keV à 50 keV, gamme d'énergie des photons produits par l'Intrabeam.

2.1.1. Equivalence des tissus mous à faible énergie

Les coefficients d'atténuation massique (μ/ρ), les coefficients d'absorption massique en énergie (μ_{en}/ρ), les pouvoirs d'arrêt total massique (S/ρ) et les pouvoirs de diffusion massique (T/ρ) du gel EDSOFT ont été calculés à partir des formules décrites dans le chapitre I pour des énergies comprises entre 10 et 50 keV. Les valeurs de ces coefficients ont ensuite été comparées à celles des tissus mous. Les résultats sont indiqués dans le Tableau V-1. Pour rappel, les valeurs proches de 1 indiquent que les propriétés radiologiques des substituts sont similaires à celles des tissus biologiques.

Tableau V-24 : Rapports entre la valeur des coefficients caractéristiques pour les électrons et les photons (coefficient d'atténuation massique (μ/ρ), coefficient d'absorption massique en énergie (μ_{en}/ρ), pouvoir d'arrêt total massique (S/ρ) et pouvoirs de diffusion massique (T/ρ)) du gel EDSOFT et celle des tissus mous utilisés comme référence pour les énergies entre 10 keV et 50 keV

Energie (keV)	μ/ρ	μ_{en}/ρ	(S/ρ)	(T/ρ)
10	0.97	0.97	1.00	1.01
20	0.97	0.96	1.00	1.01
30	0.98	0.95	1.00	1.01
40	0.99	0.96	1.00	1.01
50	0.99	0.96	1.00	1.01

Le gel EDSOFT utilisé dans ce chapitre a les mêmes coefficients pour le pouvoir d'arrêt total massique (S/ρ) et le même pouvoir de diffusion massique (T/ρ) que pour les tissus mous pour des énergies comprises entre 10 et 50 keV. Le coefficient d'absorption d'énergie massique (μ_{en}/ρ) et le coefficient d'atténuation de masse (μ/ρ) étaient également très proches des tissus mous avec un écart maximal de 5 %. Ce gel peut donc être utilisé comme équivalent tissu mou pour la dosimétrie de photons de basse énergie.

2.1.2. Préparation du gel

Un bloc EasyDosit de 550 g est coupé en petits cubes, placé dans un bêcher et fondu dans un bain-marie à 40 °C. Un flux d'air est placé au-dessus du gel fondu pendant toute la durée de la manipulation. Une fois fondu, 100 g du Solifer et 450 g d'eau distillée sont ajoutés sous agitation maîtrisée (suffisamment lente pour éviter la formation de mousse) pour avoir une concentration de 10^{-3} mol.L⁻¹ en Fe²⁺. Le mélange est ensuite agité à 1000 tr/min pendant cinq minutes.

Pour les irradiations avec le système Intrabeam, le gel EDSOFT est coulé dans des pots en plastique de 6,5 cm x 5 cm. Ces pots ont été choisis afin d'avoir une surface de contact supérieure à celle de l'applicateur (4 cm) pour bien observer l'ensemble du profil de dose. Pour les irradiations à haute énergie avec le Saturne 43, le gel EDSOFT est coulé dans des récipients en plastique de 3,5 cm x 5 cm, les pots n'ayant pas besoin d'être aussi larges en l'absence de zone de contact physique avec un applicateur.

Les temps de préparation des échantillons et les heures de disponibilité de l'Intrabeam nous ont amené à réduire les temps de refroidissement et de mise en température. Ils ont donc refroidi au réfrigérateur jusqu'à ce que le gel soit rigidifié puis ils ont été amenés directement dans la salle d'irradiation, une demi-heure avant leur utilisation. Nous allons maintenant voir les configurations que nous avons mises en place pour l'irradiation avec l'Intrabeam et la lecture du gel par IRM.

2.2. Positionnement des pots pendant l'irradiation avec l'Intrabeam

Lors des irradiations, un soin particulier a été apporté pour que l'applicateur soit en contact avec le gel. Dans les premières expériences le gel adhérait à la surface métallique de l'applicateur, en particulier pour les doses les plus élevées pour lesquelles le temps de traitement était important. En conséquence, la surface du gel se déchirait lors du retrait de l'applicateur. Par la suite une configuration d'irradiation dédiée a été réalisée afin d'éviter ce problème (Figure V-1).

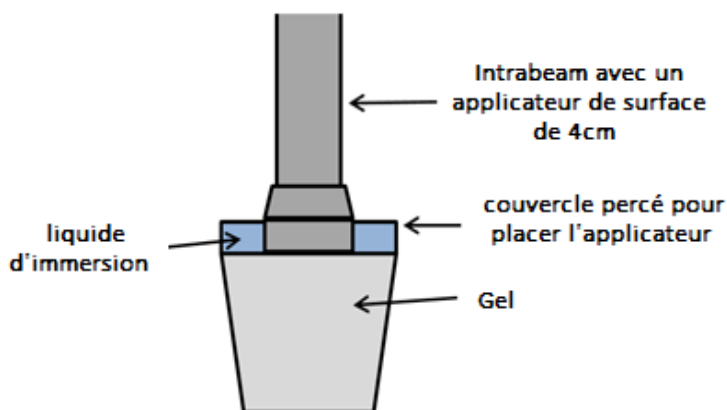


Figure V-84 : Configuration utilisée lors de l'irradiation des gels

Une couche de liquide d'immersion (eau ou huile) est placée à la surface du gel et l'applicateur de l'Intrabeam est posé au centre de la surface du gel. L'utilisation de liquide d'immersion a permis de surmonter la perte de matière de surface du gel à fortes doses (Figure V-1). Plusieurs liquides d'immersion ont été testés tels que l'éthanol ou le butanol mais seules l'eau et l'huile ont donné des résultats cohérents.

2.3. Positionnement des pots pendant l'IRM

Un montage avec des pots en position fixe a été défini afin de réaliser des mesures de reproductibilité (Figure V-2). Pour les irradiations à faible énergie, 8 pots en plastique ont été placés dans 2 boîtes en PVC superposées ($23 \times 13,6 \times 16 \text{ cm}^3$), ce qui a permis de créer 2 niveaux de 4 pots maintenus par une plaque de PMMA perforée. Les boîtes ont été remplies d'eau afin d'obtenir une densité de protons suffisante pour booster le signal et aussi minimiser l'artefact d'interface présent à l'interface gel / air.

Dans un premier temps, une première image IRM sagittale est opérée comprenant un ensemble de quatre pots (deux en bas et deux en haut). Ensuite l'acquisition sagittale a été réalisée pour les quatre pots voisins.

Pour les irradiations à haute énergie, tous les pots ont été placés dans un support en polystyrène. Le signal est lu au milieu de l'échantillon permettant à celui-ci de ne pas être affecté par d'éventuels artefacts de surface.

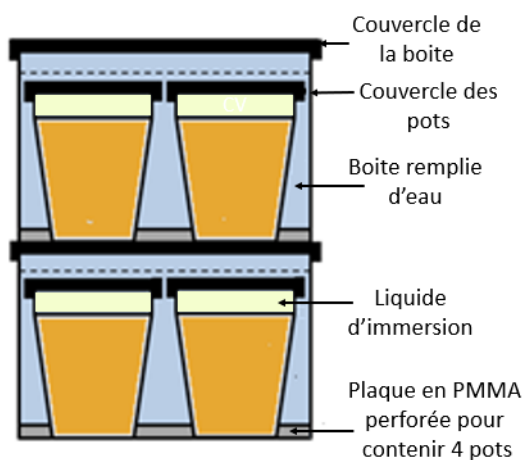


Figure V-85 : Vue sagittale de la configuration d'acquisition des pots à l'intérieur de l'IRM

Pour les irradiations à haute et basse énergie, chaque pot a été déplacé de manière aléatoire à cinq reprises pour mesurer la reproductibilité. La répétabilité a été évaluée à partir de deux mesures successives d'un même récipient en plastique et d'une même dose. Le temps total écoulé entre la préparation du gel et la dernière mesure IRM n'a pas dépassé 5 heures.

Nous allons maintenant mesurer la réponse à la dose du gel EDSOFT à l'irradiation de photons de basse énergie et nous allons comparer la sensibilité du gel à haute et à basse énergie.

3. Comparaison Intrabeam/ Saturne 43 (6MV)

3.1. Protocoles d'irradiation

3.1.1. Irradiation à basse énergie

Le système Intrabeam de Carl Zeiss Surgical (Oberkochen, Allemagne) a été utilisé pour effectuer les irradiations avec un applicateur de surface de 4 cm. La qualité du faisceau a été caractérisée dans l'étude de Goubert et Parent, avec une couche de demi atténuation (HVL) de 0,43 mm d'aluminium [5]. Avec une sonde nue, le HVL a été mesuré à 0,61 mm (aluminium), ce qui diffère de 4,7 % de la valeur donnée par Zeiss.

Des irradiations ont été effectuées pour douze niveaux de dose : 2 Gy, 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy, 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy, 35 Gy, 40 Gy et 50 Gy selon la procédure expliquée dans la deuxième partie. La région de gel non-irradiée au fond des pots a été utilisée comme référence. Certaines irradiations ont été réalisées à deux reprises afin d'étudier leur répétabilité.

3.1.2. Irradiation à haute énergie

Les irradiations ont été effectuées sur un Saturne 43 avec un faisceau externe de photons de 6 MV. Huit irradiations ont été effectuées : 5 Gy, 10 Gy, 12 Gy, 17 Gy, 20 Gy, 30 Gy, 40 Gy et 50 Gy. Un échantillon non irradié a été utilisé comme référence. Certaines irradiations ont été réalisées à deux reprises afin d'étudier la répétabilité.

Pour assurer l'établissement de la zone d'équilibre électronique (zone de Build-up), les pots sont disposés deux par deux sur un porte pot en PVC et immergés dans un réservoir d'eau de 30 x 30 x 30 cm³. La cuve est placée à 100 cm de la tête de l'accélérateur dans des faisceaux de photons (10 x 10 cm²) orienté parallèlement à l'axe des pots.

3.2. Mesure IRM

Les images IRM pondérées en T₂ sont acquises pour la lecture du gel irradié. L'optimisation de la séquence d'imagerie par résonance magnétique est une étape importante dans la mesure où le rapport signal sur bruit (SNR) et la résolution spatiale déterminent la qualité de lecture du gel.

Les acquisitions IRM sont réalisées sur une IRM Magnetom Aera de 1,5 T (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne) équipée d'une antenne tête flexible.

Une séquence multi-échos pondérée en T₂ est réalisée pour acquérir 5 coupes de 2 mm d'épaisseur en utilisant un FOV de 200 x 200 mm², une matrice de 256 x 256 pixels (donnant une taille de pixel de 0,78 x 0,78 mm²) avec 16 temps d'écho de 22,5 ms et un temps de répétition de 2000 ms. Le temps total d'acquisition était de 7 minutes.

3.3. Résultats

La réponse à la dose du gel EDSOFT irradié à basse énergie est comparée à celle du gel irradié à haute énergie. Lorsque le gel est irradié à haute énergie, la relation effet/dose n'est plus linéaire au-delà de 30 Gy et un effet de saturation est observé. Comme dans le chapitre IV, plutôt que de redéfinir le domaine de linéarité, le choix est fait d'utiliser le gel sur la gamme de doses [0 - 50] Gy, en utilisant un fit polynomial d'ordre 2 afin de prendre en compte les effets de saturation. Le gel présente une sensibilité de $0,0643 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-1}$ (Figure V-3) ce qui est plus faible que la valeur obtenue lors des mesures de la reproductibilité ($0,101 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-1}$). Cependant le coefficient de saturation est plus faible pour ces mesures ($-0,0004 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-2}$) que pour les mesures de reproductibilité ($-0,0007 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-2}$) ce qui montre une nouvelle fois l'effet bénéfique du flux d'air sur la linéarité de la relation effet/dose.

A basse énergie, le signal maximum a été détecté à la surface des gels et nous avons constaté que, comme prévu, le signal diminuait rapidement dans les premiers millimètres. De nouveau, la relation effet/dose n'est pas linéaire sur la gamme [0 - 50] Gy et une relation polynomiale d'ordre 2 est utilisée afin de prendre en compte les effets de saturation. Le gel présente une sensibilité de $0,0454 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-1}$ avec un coefficient de saturation assez faible ($-0,0002 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-2}$) ce qui montre que nous ne sommes pas très loin d'avoir une relation linéaire (Figure V-3).

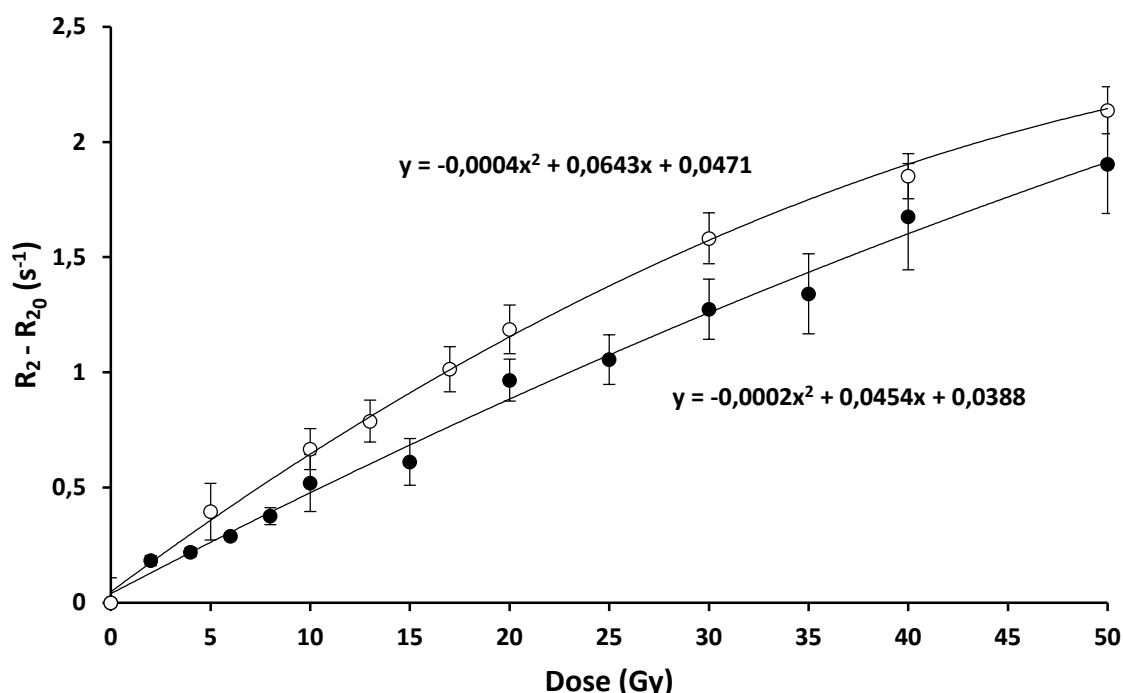


Figure V-86 : Réponse à la dose du gel EDSOFT irradié à basse énergie (cercle plein), mesurée en utilisant l'eau comme liquide d'immersion pour 12 doses (2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 et 50 Gy) et comparaison avec la réponse à la dose du gel EDSOFT irradié à haute énergie (cercle vide), mesurée pour 8 niveaux de doses (5, 10, 12, 17, 20, 30, 40 et 50 Gy).

Nous observons que la sensibilité à haute énergie est 30 % plus élevée que celle à faible énergie, ce qui confirme que la sensibilité du gel dépend de l'énergie du faisceau de photons. Cependant cet écart est plus important que celui observé dans le chapitre IV lors des mesures de dépendance en énergie (jusqu'à 20 %). Cet écart peut être expliqué par la différence entre les deux préparations du gel. Nous avons vu dans le Chapitre III que la vitesse de refroidissement affecte la formation de structure hélicoïdale ordonnée. En effet, lorsque la vitesse de refroidissement est rapide, la proportion de structure hélicoïdale ordonnée diminue au profit de structure plus amorphe. Ces structures amorphes possèdent une vitesse de relaxation transversale R_{2_0} plus faible que celle de la structure hélicoïdale ordonnée [18]. Ces structures sont moins liées à l'eau présente dans le milieu, ce qui augmente la proportion en eau libre [19]. Pour comprendre l'influence de la quantité d'eau libre sur la sensibilité du gel, nous devons revenir au modèle le plus simple : la solution de Fricke.

Dans une solution d'ions ferriques, l'eau existe sous deux formes. Certaines molécules d'eau se trouvent dans la sphère de coordination des ions. Ces molécules d'eau sont dites « liées » ou « d'hydratation ». Le reste des molécules d'eau sont libres et constituent la majeure partie de l'eau. Le taux de relaxation de spin qui apparaît est la moyenne pondérée des taux de relaxation de ces deux groupes [20]:

$$R_{2_{app}} = p \cdot R_{in} + (1 - p)R_w \quad \text{Relation V-1}$$

où p est la fraction de proton qui se trouve sur la coordination des molécules d'eau, R_{in} est le taux de relaxation des protons des molécules d'eau de coordination et R_w est le taux de relaxation des protons des molécules d'eau libre.

Si la concentration de l'espèce magnétique $C_{Fe^{3+}}$ (mol.L^{-1}) est suffisamment faible pour ne pas chevaucher les sphères de coordination des ions voisins, la fraction d'eau de coordination p est égale à :

$$p = n \cdot C_{Fe^{3+}} / C_w \quad \text{Relation V-2}$$

Où n est le nombre de molécules d'eau en contact réel avec l'ion et C_w (mol.L^{-1}) est la concentration en eau libre.

L'équation de Solomon-Bloembergen [21,22] vue dans le Chapitre II est ainsi retrouvée en reformulant l'équation V-1 comme suit :

$$R_{2_{app}} = R_{2_0} + r_2 \cdot C_{Fe^{3+}} \quad \text{où : } r_2 = (n/C_w)(R_{in} - R_w) \text{ et } R_w = R_{2_0} \quad \text{Relation V-3}$$

La Relation V-3 montre bien que la réponse du gel $R_{2_{app}}$ et sa sensibilité r_2 diminuent quand la concentration en eau libre C_w augmente ou quand la vitesse de relaxation transversale du gel R_{2_0} diminue. Cela explique l'écart de sensibilité observé avec les mesures à haute énergie du chapitre IV mais cela n'explique pas l'augmentation de la différence de réponse entre les mesures à basse et à haute énergie.

Cette différence est expliquée par la diminution du rendement chimique du Fe^{3+} pour les faibles énergies [23,24], entraînant une diminution de la sensibilité. La présence de structure plus amorphe conduit donc à une diminution de la sensibilité du gel plus importante pour les faibles énergies. La différence entre les deux préparations du gel peut donc bien expliquer ces écarts.

Pour l'irradiation avec l'Intrabeam, les incertitudes sur les taux de relaxation R_2 mesurés aux fortes doses sont plus élevées que celles des faibles doses, ce qui est l'inverse de ce qui est trouvé

généralement pour les hautes énergies [25]. Pour le Saturne 43 (6 MV), les incertitudes sont constantes sur quasiment toute la gamme de dose à part pour les faibles doses où elles sont plus élevées.

Dans le cas du gel EDSOFT irradié avec l'accélérateur Saturne 43 photons 6 MV, les mesures de reproductibilité ont montré un écart maximum entre dose mesurée et dose prescrite de 3 % pour une incertitude de 8 % sur la dose mesurée. Dans le cas des irradiations avec l'Intrabeam, les mesures de reproductibilité ont montré un écart maximum entre dose mesurée et dose prescrite de 7,2 % pour une incertitude de 9,7 % sur la dose mesurée. La valeur de l'incertitude trouvée pour l'Intrabeam est supérieure à celle obtenue à haute énergie. Cela pourrait être liée à la présence d'une couche d'eau pendant les procédures d'irradiation et de lecture IRM. Le gel peut avoir gonflé, ce qui a entraîné une inhomogénéité à la surface, qui pourrait expliquer en grande partie la diminution de la précision.

De plus, dans cette étude, les courbes réponses/doses ont été réalisées à partir de différentes images et donc à partir de différentes acquisitions IRM ; ce qui pourrait également ajouter des incertitudes dans la détermination des doses.

Nous allons maintenant pouvoir réaliser la carte isodose en utilisant la droite d'étalonnage effet/dose ainsi qu'un rendement en profondeur.

4. Carte isodose et rendement en profondeur

L'analyse des images IRM est réalisée avec le logiciel Matlab (version 7.11, MathWorks, Natick, MA, US). Un filtre médian a été utilisé pour améliorer le rapport signal sur bruit et réduire les artefacts en anneau. Les cartes T_2 sont obtenues en ajustant, pixel par pixel, les 16 échos à une fonction mono-exponentielle. Le premier temps d'écho n'est pas pris en compte pour l'ajustement. La carte T_2 est convertie en une carte de dose en utilisant la droite d'étalonnage obtenue à partir du signal T_2 mesuré à la surface des pots pour chacune des doses.

La moyenne des R_{20} (ce qui correspond au paramètre R_2 de la référence du gel) et l'écart type (SD) sont calculés à partir des mesures réalisées au fond des récipients dans une région où le gel n'est pas irradié. Une région d'intérêt (ROI) est automatiquement détectée à la surface pour calculer la moyenne du maximum de $R_2 - R_{20}$.

La courbe d'étalonnage est appliquée à l'image d'un pot de gel irradié à 50 Gy pour extraire la distribution de dose (Figure V-4a). La dose maximale est détectée à la surface du gel, puis elle diminue avec la profondeur. Il n'y a plus de dose résiduelle après 2 cm, comme l'a montré l'étude de *Goubert et al.* avec les films [5]. Le pixel avec la dose maximale n'est pas trouvé sur l'axe central du faisceau mais décalé de 30 à 35 mm.

L'explication de cette distribution asymétrique peut être liée à l'élasticité du gel et au poids du bras de l'Intrabeam. En effet, l'applicateur a tendance à pousser et déformer la surface du gel sous le poids du bras, générant une asymétrie dans la distribution de la dose. Pour résoudre ce problème technique, il faudrait utiliser un support afin de centrer correctement l'applicateur et le maintenir en contact avec la surface du gel. *Goubert et al.* ont déjà montré que l'irradiation peut parfois ne pas être parfaitement isotrope [5]. En effet, en réalisant plusieurs profils de dose le long de différents diamètres de l'applicateur, des écarts relatifs entre ces profils allant jusqu'à 8 % ont été observés.

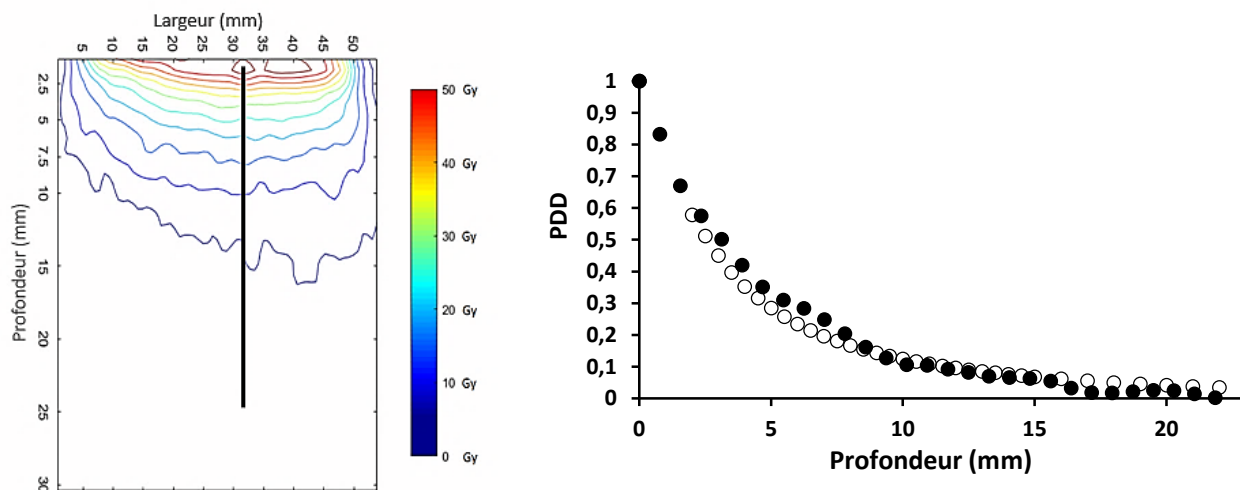


Figure V-87 : Distribution de la dose dans le gel EDSOFT. (a) Carte isodose obtenue pour un niveau de dose d'irradiation de 50 Gy. La ligne noire définit la position de la dose utilisée pour réaliser le rendement en profondeur (PDD). (b) PDD mesurée à partir du gel EDSOFT (cercle plein) et de la chambre d'ionisation (cercle vide).

Le rendement en profondeur (PDD) est déterminé à partir de la dose maximale détectée à la surface du gel EDSOFT jusqu'à une profondeur de 2,2 mm (Figure V-4a - ligne noire). Le même Intrabeam a déjà été caractérisé par *Goubert et al.* [5] et le PDD a été alors établi à partir de mesures effectuées avec une chambre d'ionisation PTW 34013. Pour chaque pixel, la dose a été rapportée à partir de la carte d'isodose et comparée aux valeurs obtenues avec la chambre d'ionisation (Figure V-4b).

La différence de rendement en profondeur entre le gel EDSOFT et la chambre d'ionisation est analysée en termes d'indice gamma [26]. Cette technique évalue la qualité d'une distribution de dose en la comparant à une distribution de référence (la chambre d'ionisation).

L'index γ est défini par la Relation V-4 :

$$\gamma = \min \sqrt{\frac{\Delta D^2}{\Delta D_{max}^2} + \frac{\Delta r^2}{DTA^2}} \quad \text{Relation V-4}$$

Où Δr est la distance entre le point de référence r_r et le point à évaluer r_m (en valeur absolue) ; ΔD est la différence entre la dose au point r_r et celle au point r_m ; ΔD_{max} est le critère de tolérance pour la dose (%) et DTA est le critère de tolérance pour la distance (mm). Si $\gamma < 1$, la correspondance entre le point à évaluer et celui de référence est dans le critère de tolérance.

Pour les mesures en chambre ionique, une barre d'erreur de 4 % a été appliquée pour tenir compte de l'incertitude du facteur de calibration du détecteur indiquée sur le certificat. Afin de comparer les distributions de dose, l'index gamma a donc été calculé avec des tolérances de 4% en écart de dose et de 1 mm en écart de distance. Le pourcentage du nombre total de points qui respecte les critères d'acceptation de l'index gamma est de 96,3 %, c'est-à-dire que le PDD de la chambre d'ionisation et le PDD du gel EDSOFT sont donc semblables à 96,3 %.

On peut également remarquer que le PDD mesuré à partir de la chambre d'ionisation obtenu par Goubert montre bien l'absence de doses pour des profondeurs inférieures à 2 mm, comme observé avec le gel EDSOFT.

Dans cette étude, la même courbe d'étalonnage a été appliquée à l'image entière, en ignorant par conséquent l'éventuelle variation d'énergie avec la profondeur. La sensibilité du gel EDSOFT pour le faisceau de photons de basse énergie Intrabeam est inférieure à celle pour le faisceau de photons de 6 MV, ce qui suggère que cette sensibilité doit encore diminuer à l'intérieur du gel où l'énergie absorbée est plus faible. Cependant, nous avons montré dans le chapitre IV que la valeur de la sensibilité reste quasiment stable pour des énergies inférieures à 50 keV. Nous allons maintenant tester un autre liquide d'immersion : l'huile végétale.

5. Mesures avec de l'huile

Le gel que nous avons utilisé est un hydrogel ayant des propriétés hydrophiles, et afin de réduire les incertitudes, l'eau a été remplacée par de l'huile végétale pour essayer d'éviter le phénomène de gonflement (Figure V-5).

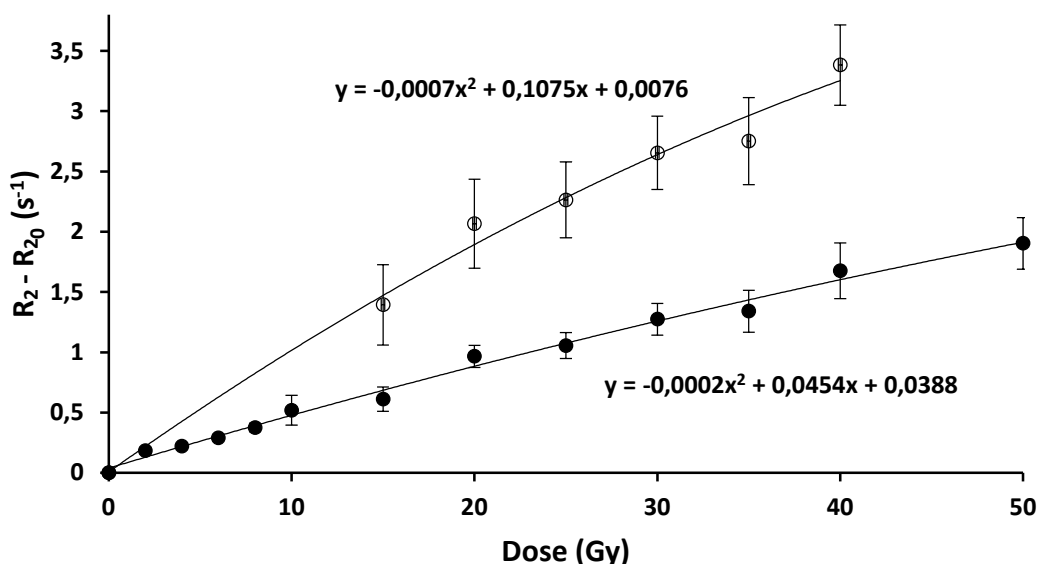


Figure V-88 : Réponse à la dose du gel EDSOFT irradié à basse énergie, mesurée en utilisant l'huile végétale (cercle vide) comme liquide d'immersion pour 6 niveaux de doses et comparaison avec la réponse à la dose du gel EDSOFT irradié à basse énergie, mesurée en utilisant l'eau (cercle plein) comme liquide d'immersion pour 12 doses.

Quand l'huile est utilisée comme liquide d'immersion, le gel présente une sensibilité de $0,106 s^{-1}.Gy^{-1}$ (Figure V-5) ce qui est deux fois plus élevée que la valeur obtenue avec l'eau ($0,045 s^{-1}.Gy^{-1}$). Quand l'huile est utilisée, le coefficient de saturation du gel est également plus élevé ($-0,0007 s^{-1}.Gy^{-2}$) que celui obtenu avec l'eau ($-0,0002 s^{-1}.Gy^{-2}$). Cependant ces mesures dans l'huile donnent une sensibilité et un coefficient de saturation très proche de ceux obtenus pour les mesures de reproductibilité. Néanmoins, le taux de relaxation transversale R_2 est proche de $9 ms^{-1}$ quand les gels sont immergés dans de l'huile végétale. Cette valeur correspond au taux de relaxation transversale de l'huile végétale [27], alors que le taux de relaxation transversale R_2 est proche de $2 ms^{-1}$ quand les gels sont immergés dans l'eau.

Pour expliquer ce qui s'est produit, nous allons de nouveau partir de l'équation de Solomon-Bloembergen :

$$R_{2app} = R_{20} + r_2 \cdot C_{Fe^{3+}} \quad \text{où : } r_2 = (n/C_w)(R_{in} - R_w) \quad \text{Relation V-5}$$

Lorsque le gel est en contact avec de l'eau, il gonfle aussi mais une diminution de la sensibilité du gel est observée en raison de l'augmentation de la concentration en eau. La valeur de R_{20} n'est pas impactée ($R_{20} = R_w$). La référence $R_{20(mes)}$ étant mesurée au bas des récipients en plastique, la valeur $R_{20(cal)}$ calculée pour retrouver le R_{2app} , est la même que celle qui est mesurée. Si nous considérons que tous les échantillons gonflent de la même manière, l'incertitude augmentera proportionnellement à la dose.

Lorsque le gel est en contact avec de l'huile végétale, il gonfle également et une augmentation de la sensibilité du gel est observée en raison de la diminution de la concentration en eau. Cette fois, la valeur de R_{20} est affectée et elle augmente en fonction de la proportion d'huile végétale p_h ayant pénétrée dans le gel ($R_{20(cal)} = (1 - p_h) \cdot R_w + p_h \cdot R_{2oil}$). La référence $R_{20(mes)}$ est prise au bas des récipients en plastique et cette zone n'est pas affectée par l'huile végétale ($R_{20(mes)} = R_w$). La valeur $R_{20(cal)}$ calculée pour retrouver le R_{2app} , est donc supérieure à celle qui est mesurée.

Comme $\Delta R_{20} \gg \Delta r_2$, la totalité de l'incertitude correspond à l'incertitude de la valeur R_{20} , de sorte qu'il existe une augmentation identique de l'incertitude pour toutes les doses. De plus, une détérioration du gel 24 heures après l'immersion dans de l'huile végétale a été observée, ce qui limite la durée d'utilisation de cette approche.

L'utilisation de l'huile végétale entraînant une augmentation du taux de relaxation du gel EDSOFT, il serait intéressant d'intégrer une petite quantité connue d'huile végétale dans nos gels afin d'augmenter leur sensibilité. Elle devra quand même être suffisamment faible afin de ne pas perdre l'équivalence tissulaire.

Afin de minimiser l'effet de gonflement, nous avons également testé d'autres solvants pour remplacer l'eau tels que l'éthanol et le butan-1-ol mais ils ont présenté certains inconvénients pour la mise en œuvre. En effet, l'éthanol possédait de fortes interactions avec le gel entraînant une détérioration rapide du gel au bout de 2h, sûrement due à la dénaturation des protéines et le butan-1-ol a une odeur désagréable qui rend son utilisation déconseillée dans un bloc opératoire. Il serait intéressant d'effectuer des mesures avec d'autres liquides d'immersion qui pourraient être utilisables dans un bloc opératoire et qui n'interagiraient pas avec le gel.

Nous avons également utilisé des récipients plus petits de type « capsule » (5 cm de diamètre et de 0,5 cm de profondeur) afin de disposer de toutes les doses sur la même image. La mesure d'un signal moyen d'une zone homogène sur une image IRM comporte une fluctuation d'un voxel à l'autre qui est appelée « déviation standard » et correspondant au bruit. Cette incertitude peut varier d'une image à l'autre. Le but de cette expérience était d'étudier l'influence de ces incertitudes sur la reproductibilité des mesures. Cependant, cette configuration n'a pas permis d'améliorer de manière significative la précision de la courbe d'étalonnage mais elle a quand même permis de montrer que les différentes doses de la courbe de calibration pouvaient être réalisées séparément, sur des images différentes, sans impact sur la reproductibilité des mesures.

Conclusion

Au travers des différentes caractérisations présentées dans ce chapitre, nous avons montré que moyennant une certaine configuration lors de l'imagerie et l'irradiation, la dosimétrie par IRM des doses émises par l'Intrabeam peut être réalisée avec le gel EDSOFT. En effet, une dose maximale relativement proche de la dose émise (7 % d'écart) est détectée à la surface des gels et il a été constaté que, comme prévu, la dose diminue rapidement dans les premiers millimètres jusqu'à l'absence totale de résidu de dose après 2 cm. C'est la première fois que la dosimétrie par IRM sur des gels ferreux est étudiée pour les faisceaux de photons de faible énergie émis par l'Intrabeam.

Les résultats ont montré que la réponse du gel à la dose suit un fit polynomial d'ordre 2 sur la gamme de dose [0 - 50] Gy avec une sensibilité du gel de $0,0451 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-1}$ et que la sensibilité du gel EDSOFT à basse énergie est 30 % plus faible que celle à haute énergie.

Avec ce gel, nous avons pu cartographier la distribution de dose en 2 dimensions (également réalisable en 3D) et réaliser un rendement en profondeur (PDD) de la dose émise par un faisceau de photons à basse énergie. Contrairement à la chambre d'ionisation ou au film, le gel EDSOFT a permis des mesures de dose dans les deux premiers millimètres.

Les liquides d'immersion testés n'ont pas apporté une entière satisfaction. En effet, que ce soit avec l'eau ou l'huile, l'utilisation des gels en présence de ces liquides est limitée dans le temps. Au bout de quelques heures, une perte de la résolution spatiale est observée due à l'insertion du liquide d'immersion dans le gel. Cette insertion entraînant même la détérioration du gel pour l'huile végétale. Il serait donc intéressant d'étudier d'autres liquides d'immersion afin d'en trouver un qui n'a pas d'interaction avec le gel.

Néanmoins, l'utilisation de l'huile végétale a permis de montrer qu'elle pourrait être intégrée au gel afin d'augmenter son taux de relaxation. Il serait intéressant de formuler un nouveau gel contenant une petite quantité d'huile végétale afin d'obtenir une sensibilité relaxométrique plus élevée.

Enfin, pour compléter ce chapitre, il faudrait mesurer la distribution de la dose produite par les autres applicateurs d'Intrabeam (plats, aiguilles et sphériques) et par les applicateurs de surface possédant un autre diamètre. Dans le prochain chapitre, l'étude d'un fantôme anthropomorphe est réalisée.

Bibliographie :

- [1] J.-B. Dubois, C. Lemanski, M. Gutowski, P. Rouanet, B. Saint-Aubert, and D. Azria, "Débat : pour la radiothérapie peropératoire dans le cancer du sein," *Cancer/Radiothérapie*, vol. 15, no. 6–7, pp. 450–452, Oct. 2011.
- [2] J. S. Vaidya, M. Baum, J. S. Tobias, S. Morgan, and D. D'Souza, "The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy (Targit) for early breast cancer," *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 28, no. 4, pp. 447–454, Jun. 2002.
- [3] J. S. Vaidya *et al.*, "TARGeted Intraoperative radiotherapy (TARGIT): An innovative approach to partial-breast irradiation," *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 15, no. 2, pp. 84–91, Apr. 2005.
- [4] F. Schneider, S. Clausen, J. Thölking, F. Wenz, and Y. Abo-Madyan, "A novel approach for superficial intraoperative radiotherapy (IORT) using a 50 kV X-ray source: a technical and case report," *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 15, no. 1, pp. 167–176, Jan. 2014.
- [5] M. Goubert and L. Parent, "Dosimetric characterization of INTRABEAM® miniature accelerator flat and surface applicators for dermatologic applications," *Phys. Medica*, vol. 31, no. 3, pp. 224–232, May 2015.
- [6] M. A. Ebert, A. H. Asad, and S. A. Siddiqui, "Suitability of radiochromic films for dosimetry of low energy X-rays," *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 10, no. 4, pp. 232–240, Sep. 2009.
- [7] S. C. P. Lam, Y. Xu, G. Ingram, and L. Chong, "Dosimetric characteristics of INTRABEAM® flat and surface applicators," *Transl. Cancer Res.*, vol. 3, no. 1, 2014.
- [8] N. Suchowerska, P. Hoban, M. Butson, A. Davison, and P. Metcalfe, "Directional dependence in film dosimetry: radiographic and radiochromic film," *Phys. Med. Biol.*, vol. 46, no. 5, pp. 1391–1397, May 2001.
- [9] C. L. Fletcher and J. A. Mills, "An assessment of GafChromic film for measuring 50 kV and 100 kV percentage depth dose curves," *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, no. 11, pp. N209–N218, Jun. 2008.
- [10] F. Steenbeke *et al.*, "Quality Assurance of a 50-kV Radiotherapy Unit Using EBT3 GafChromic Film," *Technol. Cancer Res. Treat.*, vol. 15, no. 1, pp. 163–170, Feb. 2016.
- [11] P. G. F. Watson, H. Bekerat, P. Papaconstadopoulos, S. Davis, and J. Seuntjens, "An investigation into the INTRABEAM miniature x-ray source dosimetry using ionization chamber and radiochromic film measurements," *Med. Phys.*, Jul. 2018.
- [12] L. E. Olsson, S. Petersson, L. Ahlgren, and S. Mattsson, "Ferrous sulphate gels for determination of absorbed dose distributions using MRI technique: basic studies," *Phys. Med. Biol.*, vol. 34, no. 1, pp. 43–52, Jan. 1989.
- [13] L. E. Olsson, A. Fransson, A. Ericsson, and S. Mattsson, "MR imaging of absorbed dose distributions for radiotherapy using ferrous sulphate gels," *Phys. Med. Biol.*, vol. 35, no. 12, pp. 1623–1631, Dec. 1990.
- [14] J. D. Hazle, L. Hefner, C. E. Nyerick, L. Wilson, and A. L. Boyer, "Dose-response characteristics of a ferrous-sulphate-doped gelatin system for determining radiation absorbed dose distributions by magnetic resonance imaging (Fe MRI)," *Phys. Med. Biol.*, vol. 36, no. 8, pp. 1117–1125, Aug. 1991.
- [15] D. R. Olsen and J. Hellesnes, "Absorbed dose distribution measurements in brachytherapy using ferrous sulphate gel and magnetic resonance imaging," *Br. J. Radiol.*, vol. 67, no. 803, pp. 1121–

6, Nov. 1994.

- [16] L. J. Schreiner, I. Crooks, M. D. C. Evans, B. M. Keller, and W. A. Parker, "Imaging of HDR brachytherapy dose distributions using NMR Fricke-gelatin dosimetry," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 12, no. 6, pp. 901–907, Jan. 1994.
- [17] J. Solc, U. Ankerhold, L. Burianova, and M. Meier, "Full 3D dose distribution around electronic brachytherapy X-ray tube INTRABEAM® determined by radiochromic gel dosimeters," *Phys. Medica*, vol. 31, pp. e51–e52, Nov. 2015.
- [18] D. W. McCall, "Nuclear magnetic resonance studies of molecular relaxation mechanisms in polymers," *Acc. Chem. Res.*, vol. 4, no. 6, pp. 223–232, Jun. 1971.
- [19] G. I. Tseretely and O. I. Smirnova, "DSC study of melting and glass transition in gelatins," *J. Therm. Anal.*, vol. 38, no. 5, pp. 1189–1201, May 1992.
- [20] M. B. Podgorsak, "Nuclear magnetic relaxation characterization of irradiated Fricke solution," *Med. Phys.*, vol. 19, no. 1, p. 87, 1992.
- [21] N. Bloembergen and L. O. Morgan, "Proton Relaxation Times in Paramagnetic Solutions. Effects of Electron Spin Relaxation," *J. Chem. Phys.*, vol. 34, no. 3, pp. 842–850, Mar. 1961.
- [22] I. Solomon, "Relaxation Processes in a System of Two Spins," *Phys. Rev.*, vol. 99, no. 2, pp. 559–565, Jul. 1955.
- [23] N. V Klassen, K. R. Shortt, J. Seuntjens, and C. K. Ross, "Fricke dosimetry: the difference between G (Fe 3+) for 60 Co gamma-rays and high-energy x-rays," *Phys. Med. Biol.*, vol. 44, no. 7, p. 1609, 1999.
- [24] S. Gordon and E. J. Hart, "Chemical Yields of Ionizing Radiations in Aqueous Solutions: Effect of Energy of Alpha Particles," *Radiat. Res.*, vol. 15, no. 4, p. 440, Oct. 1961.
- [25] N. D. MacDougall, W. G. Pitchford, and M. A. Smith, "A systematic review of the precision and accuracy of dose measurements in photon radiotherapy using polymer and Fricke MRI gel dosimetry," *Phys. Med. Biol.*, vol. 47, no. 20, pp. R107–R121, 2002.
- [26] D. A. Low, W. B. Harms, S. Mutic, and J. A. Purdy, "A technique for the quantitative evaluation of dose distributions," *Med. Phys.*, vol. 25, no. 5, pp. 656–661, May 1998.
- [27] T. R. Nelson and S. M. Tung, "Temperature dependence of proton relaxation times in vitro," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 5, no. 3, pp. 189–199, Jan. 1987.
- [28] I. Solomon, "Relaxation Processes in a System of Two Spins," *Phys. Rev.*, vol. 99, no. 2, pp. 559–565, Jul. 1955.

Chapitre VI :

Réalisation d'un fantôme anthropomorphique

Le risque inhérent à l'utilisation des rayonnements ionisants en médecine rend nécessaire le recours à des objets-tests pour simuler, selon le cas, les conditions de réalisation d'un examen d'imagerie médicale (par transmission de rayons X ou grâce à l'émission de photons par des sources non scellées injectées au patient), ou d'un traitement par rayonnements ionisants (radiothérapie externe, curiethérapie, radiothérapie interne vectorisée).

En radiothérapie, le terme « fantôme » est utilisé pour décrire ces objets-tests. Ce sont des matériaux, des structures ou des objets reproductibles, configurables et bien caractérisés qui permettent de modéliser les propriétés d'absorption et de diffusion des tissus humains. Ces fantômes ne sont généralement pas anthropomorphiques, mais les matériaux utilisés sont supposés reproduire quantitativement et qualitativement les interactions des tissus biologiques avec des rayonnements ionisants dans une gamme d'énergie donnée. On parle de matériaux équivalent-tissus.

Les fantômes classiquement utilisés en radiothérapie externe, contiennent généralement des éléments composés de matériaux équivalents aux tissus mous, poumons et os. Les organes tels que les reins, le foie, le cerveau et les intestins sont considérés comme du tissu mou. Un matériau équivalent-tissu peut être défini comme un matériau répondant à des radiations proches de celles du tissu humain. Certains fantômes sont considérés comme anthropomorphiques mais le plus souvent, ils sont constitués d'un assemblage de coupes axiales de 1 à 3 cm d'épaisseur, et permettent d'insérer des petits dosimètres (thermoluminescents ou petits dosimètres électroniques quasi-ponctuels). La Figure VI-1 montre l'un des fantômes anthropomorphiques les plus utilisés : le fantôme RANDO.



Figure VI-89 : Visualisation des emplacements (points blancs) permettant de positionner des dosimètres thermoluminescents à différents niveaux d'un fantôme de type RANDO® (Supertech, Inc).

Devant les difficultés liées à la conception et à la fabrication de ces fantômes, les physiciens médicaux ont le plus souvent recours à des modèles numériques et à des simulations informatiques basées par exemple sur des codes probabilistes de type Monte-Carlo. Cependant, ces modèles font des hypothèses de simplification et utilisent des données d'entrées qui nécessitent des validations par l'expérimentation.

Si l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) [1] recommande l'utilisation de l'eau comme fantôme pour la mesure de la dose dans le traitement par faisceau, il existe différents matériaux équivalents pour la mesure de la dose absorbée. Plusieurs publications récentes sur le développement de nouveaux fantômes « physiques » révèlent le grand intérêt pour ce sujet. Différents fantômes équivalents aux tissus à base de polymère ont récemment été développés. On trouve notamment des fantômes à base de polyacrylamide (DEFGEL) [2], à base de polyuréthane (Presage-Def) [3], à base de silicone (FlexyDos3D) [4] ou à base de paraffine [5].

La fabrication et l'emploi d'un tout nouveau fantôme anthropomorphe thoracique formulé à partir de matériaux dérivés des gels ferreux seront détaillés dans ce chapitre. Un état des lieux des fantômes employés en clinique sera tout d'abord effectué.

1. Les fantômes utilisés en clinique

1.1. Les fantômes homogènes

1.1.1. Cuve à eau

Pour réaliser des mesures dosimétriques dans un milieu proche du tissu mou, l'eau s'avère être le matériau le plus pratique à utiliser. Elle possède un numéro atomique effectif (Z_{eff}) de 7,51 et une masse volumique ρ de $1,00 \text{ g.cm}^{-3}$ dans les conditions normales de température et pression. C'est le constituant principal du corps humain lui permettant d'être considéré comme équivalent-tissulaire (équivalent aux tissus mous), c'est pourquoi de nombreux protocoles et procédures dosimétriques sont donnés pour un fantôme d'eau.

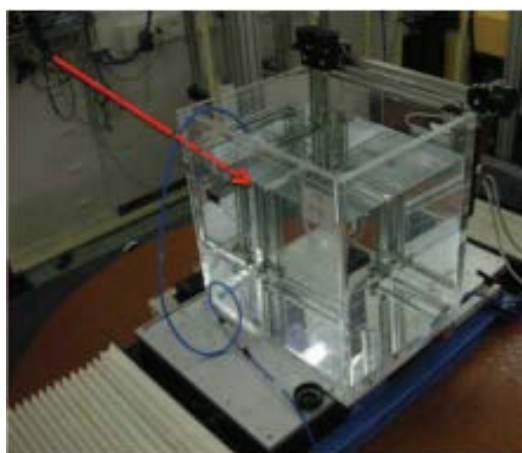


Figure VI-90 : Mesures de dose par chambre d'ionisation en cuve à eau. La flèche rouge représente la direction du faisceau [6].

Un fantôme très utilisé en radiothérapie est donc la « cuve à eau » (Figure VI-2) qui est un récipient cubique constitué de polyméthylmethacrylate (PMMA) rempli d'eau distillée. Un rail est monté dans la cuve à eau pour permettre de fixer et déplacer les dosimètres étanches avec une grande précision, afin de réaliser la mesure des données dosimétriques de base. Ce fantôme est utilisé en routine pour l'étalonnage et le contrôle qualité mensuel des faisceaux. C'est dans ce type de fantôme que nous avons irradié les petits échantillons de gel.

1.1.2. Fantômes solides

La mise en place d'une cuve à eau nécessite plusieurs manipulations, telles que le remplissage, la stabilisation de la température de l'eau avec la salle, la mise à niveau et l'alignement du détecteur, qui peuvent prendre un certain temps. Les « fantômes solides » peuvent lui être préférés pour la vérification du débit de dose ou pour le contrôle qualité notamment grâce à leurs possibilités de disposer d'hétérogénéités. De nombreux fantômes solides sont utilisés en radiothérapie allant d'un simple empilement de plaques à des fantômes hétérogènes.

Le fantôme EASY CUBE (Euromechanics, Schwarzenbruck, Allemagne) est fréquemment utilisé. Il est composé de plexiglas, de polyéthylène ou de matériaux de type RW3® (polystyrène avec un adjuvant d'oxyde de titane). Ce matériau est spécifié comme étant équivalent à l'eau d'un point de vue dosimétrique, pour les faisceaux de photons de 1 MeV à 25 MeV, l'équivalence pour les photons de basse et moyenne énergie n'étant pas précisée. Les plaques carrées de 30 cm de côté et d'épaisseurs variables de 1, 2, 5 et 10 mm sont agencées selon les souhaits. La figure VI-3 montre un fantôme de type Easycube en configuration homogène. Ce cube est rempli de plaque de RW3® entre lesquelles sont placés des films EBT3. Des chambres d'ionisation peuvent également être placées à la place des films.

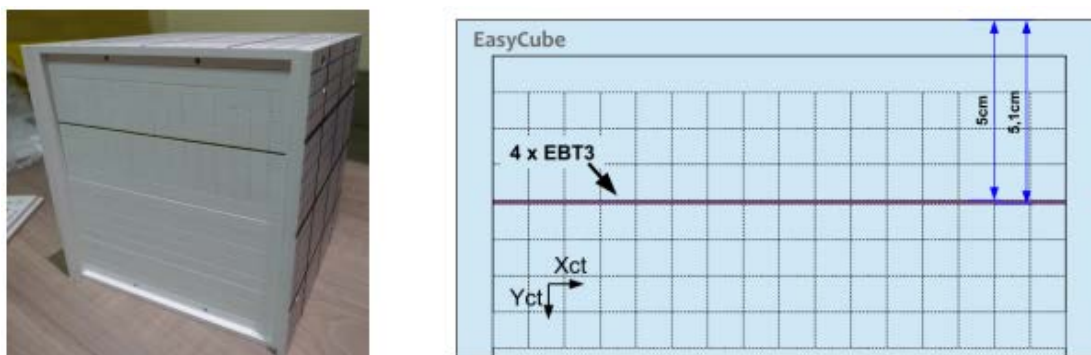


Figure VI-91: EasyCube en configuration homogène (à gauche) et schéma 2D de la localisation des films EBT3 (à droite) [7]

Un fantôme hétérogène (Figure VI-4) peut également être réalisé en utilisant des plaques équivalentes-os et équivalentes-poumons commercialisé par Gammex (Middleton, Wisconsin).

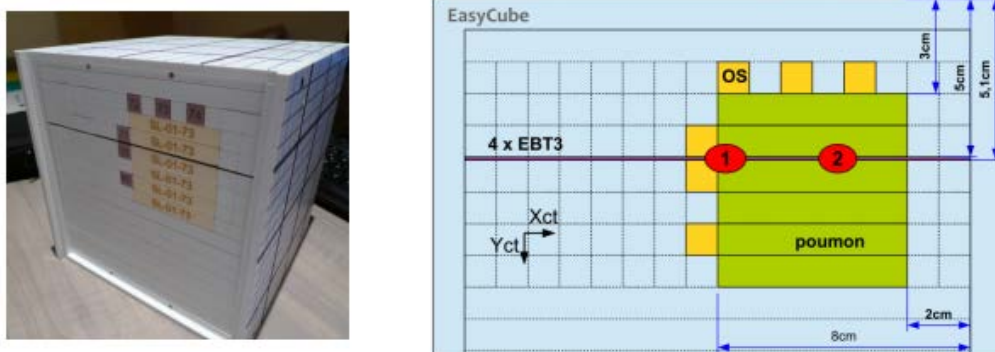


Figure VI-92 : EasyCube en configuration hétérogène (à gauche) et schéma 2D de la position des inserts hétérogènes et des films EBT3 (à droite)[7]

1.2. Fantôme anthropomorphique

Le fantôme anthropomorphique le plus fréquemment utilisé est le fantôme Rando-Alderson (figure VI-5). Ce fantôme RANDO, dont l'acronyme signifie "RAdiation ANalog DOsimetry system" (système analogique de dosimétrie des rayonnements), représente un homme de 175 cm de hauteur et 73,5 kg. Ces dimensions correspondent à un homme standard et sont fondées sur les données de l'armée de l'air américaine adaptées afin de correspondre aux données statistiques de la population civile [8].

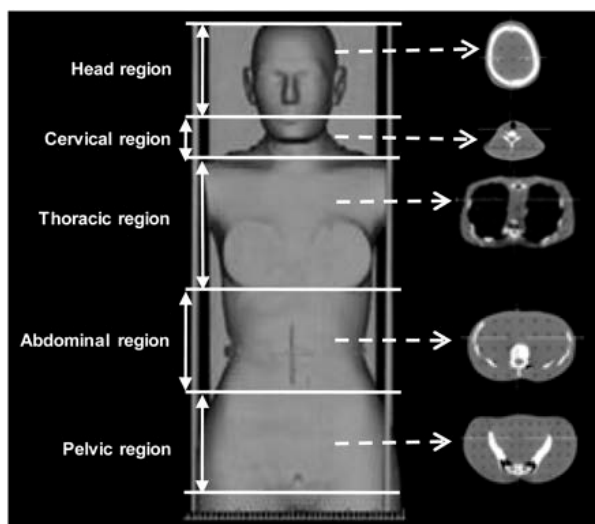


Figure VI-93: Fantôme anthropomorphique mixte de type Alderson avec coupes tomodynamométriques à différents niveaux de coupes axiales [9]

Le fantôme RANDO est constitué de matériaux équivalents tissu-mou, d'un matériau équivalent-poumon et contient un squelette humain dont la taille a été ajustée aux dimensions du mannequin. Le matériau équivalent tissu-mou est réalisé à partir d'une résine polyuréthane. Sa masse volumique est de $0,985 \text{ g.cm}^{-3}$ pour un numéro atomique effectif (Z_{eff}) de 7,30, cela représente une composition moyenne de muscle, de graisse et de fluide. Les poumons sont réalisés à partir du matériau polymère

expansé avec de l'air afin de lui donner une masse volumique de $0,3 \text{ g.cm}^{-3}$. Ces matériaux sont très résistants aux radiations et restent stables à différents facteurs environnementaux (température, humidité, ...).

Il se compose de tranches de 25 mm d'épaisseur dont chacune est percée de trous à intervalles réguliers représentant un maillage uniforme sur chaque coupe. Ces trous sont prévus pour accueillir des détecteurs thermoluminescents.

Ces fantômes sont largement utilisés, notamment pour des applications de validation expérimentale en radiothérapie externe, ainsi qu'en accidentologie relative à une exposition à des rayonnements ionisants. Ils présentent cependant quelques inconvénients :

- ⬆ Leur conception en tranches ne permet pas d'éviter la présence d'air à l'interface entre 2 plaques juxtaposées,
- ⬆ Ils sont constitués de résines qui, au mieux, ne reproduisent que 3 types de tissus biologiques (tissus mous, os, poumon), et dont l'équivalence tissulaire n'est pas garantie sur toute la gamme des énergies correspondant à la fois aux applications thérapeutiques (quelques centaines de keV à quelques MeV) et diagnostiques (jusqu'à une centaine de keV),
- ⬆ Ils ne peuvent être utilisés que dans le cadre d'une exposition externe (radiothérapie externe ou radiodiagnostic),
- ⬆ Ils ne permettent d'utiliser que des dosimètres quasi-ponctuels et éventuellement des films radiochromiques.

A titre d'exemple, dans le cas de la détermination de la dose absorbée aux organes ou aux cibles tumorales lors de traitements par des sources non scellées (radiothérapie interne vectorisée), il est indispensable d'avoir préalablement étalonné la caméra à scintillation pour qu'elle fournisse directement une information en termes d'activité volumique et non simplement un nombre d'émissions détectées. Or, cette phase d'étalonnage sera d'autant plus précise et pertinente que le dispositif utilisé reproduira la distribution de la radioactivité de façon réaliste dans un fantôme dont la géométrie est proche de celle des patients.

Dans cet objectif, il est pertinent d'utiliser la capacité des gels dosimètres à fournir une information tridimensionnelle pour obtenir directement une distribution de la dose absorbée dans des organes, et le cas échéant la dose absorbée par tout le volume de l'organe.

Dans un premier temps, nous avons réalisé un premier fantôme anthropomorphique homogène rempli entièrement de gel EDSOFT. La dose mesurée a été ensuite comparée avec la dose calculée obtenue du TPS.

2. Réalisation d'un fantôme anthropomorphique homogène

Le thorax d'un fantôme (BOTTLE MANNIKIN ABSORBER) en polyéthylène haute densité (PEHD, $\rho = 0,93 \text{ g/cm}^3$) de 5mm d'épaisseur a été rempli avec le gel EDSOFT. Ce fantôme possède une longueur de 400 mm, un diamètre vertical de 300 mm et un diamètre horizontal de 200 mm pour un volume total de 17 L. Il est généralement rempli d'eau qui est considérée comme équivalent tissu mou [10,11].

Ce fantôme a été choisi car il peut être facilement rempli avec le gel et il peut être facilement amélioré pour y ajouter des inserts d'EDLung et d'EDBone. Ces études ont été réalisées au sein du laboratoire

du Centre Jean Perrin (Clermont-Ferrand, France) dans le cadre du projet européen MetrExtRT [12–14].

2.1. Réalisation du plan de traitement

Le thorax du fantôme a été dans un premier temps rempli d'eau et un scanner a été réalisé à l'aide d'un CT-scanner LightSpeed RT16 (GE Healthcare, London, UK). Le fantôme est incliné pour faire disparaître les éventuelles bulles d'air résiduelles qui pourraient être présentes sur la zone irradiée. Il est placé sur un matelas à mémoire de forme afin de pouvoir le repositionner avec précision pour l'irradiation.

Le plan de traitement est réalisé à partir des images du CT-scanner et du logiciel de planification TPS iPLAN (BrainLAB, Feldkirchen, Germany). Une cible sphérique de 3 cm de diamètre pour un volume de 14 cm³ a été définie et une dose de 30 Gy est administrée dans le volume cible. Quatre faisceaux de 6x6 cm² inclinés à 0°, 90°, 270° et 360° ont été définis pour délivrer la dose. La Figure VI-6 illustre la configuration du faisceau. La courbe isodose a été calculée à l'aide de la simulation de Monte-Carlo qui est généralement considérée comme la plus précise, mais également la plus gourmande en temps de calcul.

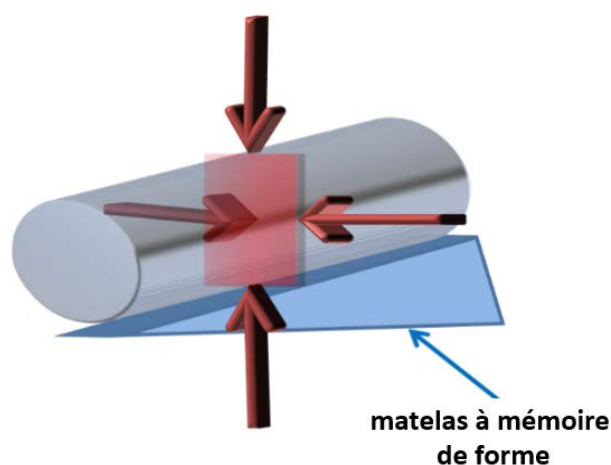


Figure VI-94 : Vue tridimensionnelle (3D) des quatre faisceaux de 6x6 cm² inclinés à 0°, 90°, 270° et 360°

2.2. Préparation du fantôme

Pour remplir le thorax du BOMAB, dix-huit blocs EasyDosit de 550 g sont coupés en petits cubes, placés dans huit béchers de 2 L et dans deux béchers de 1L et fondus dans un bain-marie à 40 °C. Puis, 200 g du Solifer et 900 g d'eau distillée sont ajoutés sous agitation dans chaque bécher de 2 L et moitié moins dans le bécher de 1 L. Les mélanges sont ensuite agités à 1000 tr/min jusqu'à ce que la température atteigne 24 °C.

Le gel équivalent tissu-mou EDSOFT contenu dans les neuf béchers (8 x 2 L + 1 x 1 L) est ensuite coulé dans le thorax du BOMAB avant d'être stocké au réfrigérateur pendant 14 h. Le fantôme est sorti 6 h avant l'irradiation pour être à la température de la salle.

Le gel EDSOFT contenu dans le dernier bécher (1 L) est coulé dans neuf tubes Falcon en polypropylène (PP) de 16 mm de diamètre et 100 mm de hauteur pour un volume de 50 mL. Ils sont ensuite fermés pour être dans les mêmes conditions expérimentales que le thorax puis refroidi à température ambiante jusqu'à ce que la température atteigne 24 °C avant d'être stocké au réfrigérateur. Les tubes sont sortis du réfrigérateur en même temps que le fantôme et ils ont ensuite été marqués par une croix positionnée à 3 cm du fond. Cette marque est utilisée comme repère pour le positionnement des dosimètres dans le faisceau.

Les tubes sont irradiés à différentes doses, comprises entre 0 et 35 Gy et les relations effet/dose sont déterminées à partir de la mesure des vitesses transversales (R_2). Pour les lectures IRM, un tube supplémentaire est rempli de gel jusqu'à la marque. Ce tube sera utilisé comme repère pour le positionnement des tranches IRM.

2.3. Protocoles d'irradiation

2.3.1. Irradiation des tubes à essai

Les irradiations ont été effectuées sur un accélérateur Novalis (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) avec un faisceau externe de photons de 6 MV. Chaque tube rempli de gel EDSOFT est irradié séparément dans une cuve en plexiglas (40 x 40 x 40 cm³) remplie d'eau (Figure VI-7), l'axe longitudinal des tubes étant placé perpendiculairement à l'axe de l'accélérateur. La cuve est placée à 100 cm de la tête de l'accélérateur et la taille du champ est de 15 x 15 cm². Les gels ont été irradiés à 10 cm de profondeur à des doses de 2, 5, 10, 15, 25, 30 et 35 Gy avec un débit de dose de 1000 UM/min. Deux tubes à essai ne sont pas irradiés, un tube rempli de gel pour être utilisé comme échantillon à blanc et un comme référence.



Figure VI-95 : Disposition des tubes à essais pendant l'irradiation

2.3.2. Irradiation du fantôme

L'irradiation du fantôme est effectuée sur un accélérateur Novalis (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) avec un faisceau externe de photons de 6 MV. Le fantôme est placé à 100 cm de la tête de l'accélérateur et la taille du champ est de $6 \times 6 \text{ cm}^2$. Le volume cible au centre du fantôme est irradié à une dose de 30 Gy avec un débit de dose de 1000 UM/min (Figure VI-8). Quatre faisceaux inclinés à 0° , 90° , 270° et 360° ont été utilisés pour délivrer la dose.

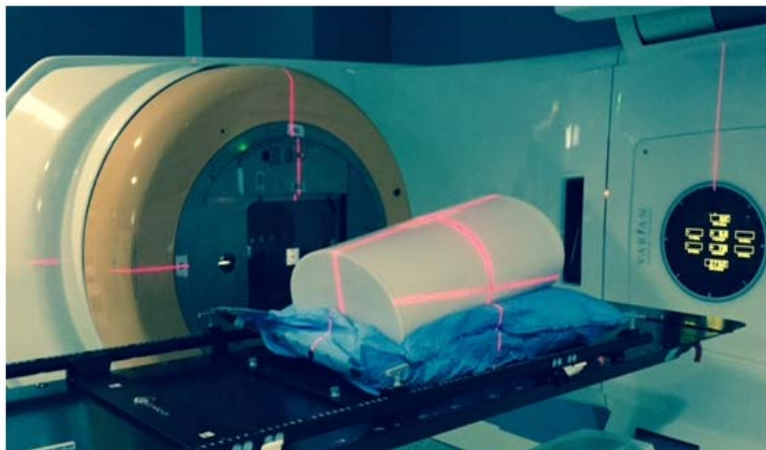


Figure VI-96 : Irradiation du fantôme anthropomorphique. Les lignes rouges correspondent aux quatre faisceaux inclinés à 0° , 90° , 270° et 360° .

2.4. Protocole d'acquisition IRM

Après l'irradiation, des éprouvettes ont été placées sur le fantôme anthropomorphique thoracique, comme indiqué sur la Figure VI-9, puis transférées vers l'IRM.



Figure VI-97 : Position des éprouvettes sur le fantôme anthropomorphique thoracique pour la lecture par IRM

Les acquisitions IRM ont été réalisées sur un scanner IRM Magnetom Vision 1.5 T (Siemens, Erlangen, Allemagne) en utilisant une antenne corps à 25 °C. Une séquence multi-échos pondérée en T₂ est réalisée pour acquérir 5 coupes de 4 mm d'épaisseur en utilisant une bande passante du récepteur de 130 kHz, un FOV de 280 x 280 mm², une matrice de 192 x 192 pixels (donnant une taille de pixel de 1,66 x 1,66 mm²) avec 16 temps d'écho de 22,5 ms et un temps de répétition de 2000 ms. Le temps total d'acquisition était de 12 min 48 s.

Après l'acquisition, les images DICOM obtenues ont été analysées avec le logiciel ImageJ. Les régions d'intérêt (ROI) sélectionnées pour faire la moyenne du signal, ont été prises manuellement. Dans le cas des éprouvettes, une ROI circulaire de diamètre égal à 96 mm (incluant 134 voxels) a été sélectionnée (Figure VI-10). La taille de ces ROIs a été choisie pour englober la majorité de la section des tubes afin d'obtenir un signal moyenné le plus fiable possible.

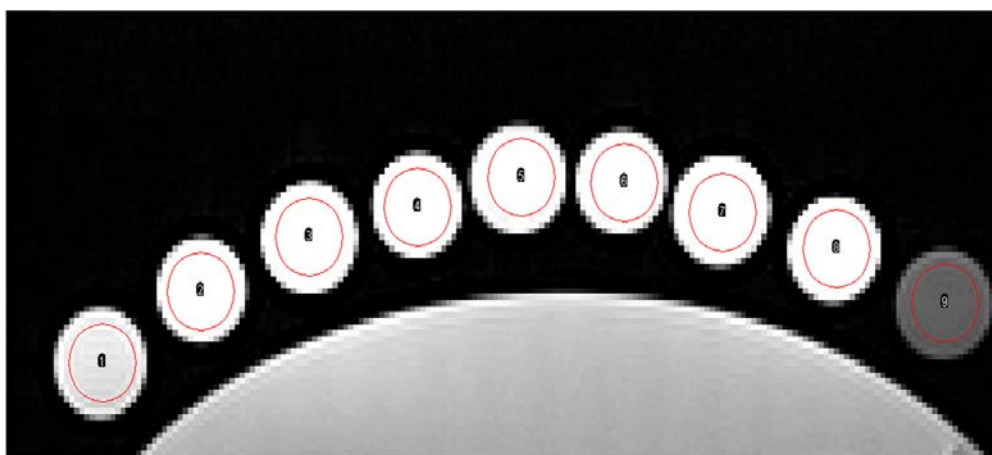


Figure VI-98 : ROI circulaire de 96 mm de diamètre pour le traçage de la droite de calibration

Pour le fantôme, des ROI rectangulaires de 5.44 mm de largeur et de 1.57 mm de haut (6 voxels), ont été positionnées manuellement pour les mesures d'isodose. La taille de ces ROIs a été choisie afin d'avoir un signal moyenné suffisamment fiable et précis tout en gardant une bonne résolution spatiale.

2.5. Courbe d'étalonnage

Afin de déterminer les courbes d'isodose, nous avons tracé la droite de calibration à partir des valeurs de R₂ relevée dans chacune des 9 ROIs circulaires correspondant aux doses comprises entre 0 et 35 Gy obtenues lors de l'irradiation des éprouvettes.

Nous pouvons remarquer que la relation effet/dose n'est plus linéaire au-delà de 20 Gy et un effet de saturation est observé (Figure VI-11). Comme dans le chapitre IV, plutôt que de redéfinir le domaine de linéarité, le choix est fait d'utiliser le gel sur la gamme de doses [0 - 40] Gy, en utilisant un fit polynomial d'ordre 2 afin de prendre en compte les effets de saturation. Le gel présente une sensibilité de 0,108 s⁻¹.Gy⁻¹ ce qui est semblable à la valeur obtenue lors des mesures de la reproductivité (0,101 s⁻¹.Gy⁻¹). Cependant le coefficient de saturation est plus important pour ces mesures (-0,001 s⁻¹.Gy⁻²) que pour les mesures de reproductibilité (-0,0007 s⁻¹.Gy⁻²) ce qui corrobore la baisse de la zone de

linéarité de [0 – 35] Gy à [0 – 25] Gy. Comme nous l’avons observé dans le chapitre IV, la fermeture des tubes entraîne une concentration en oxygène plus faible dans le gel qui devient insuffisante pour permettre la poursuite des mécanismes d’oxydation des ions ferreux.

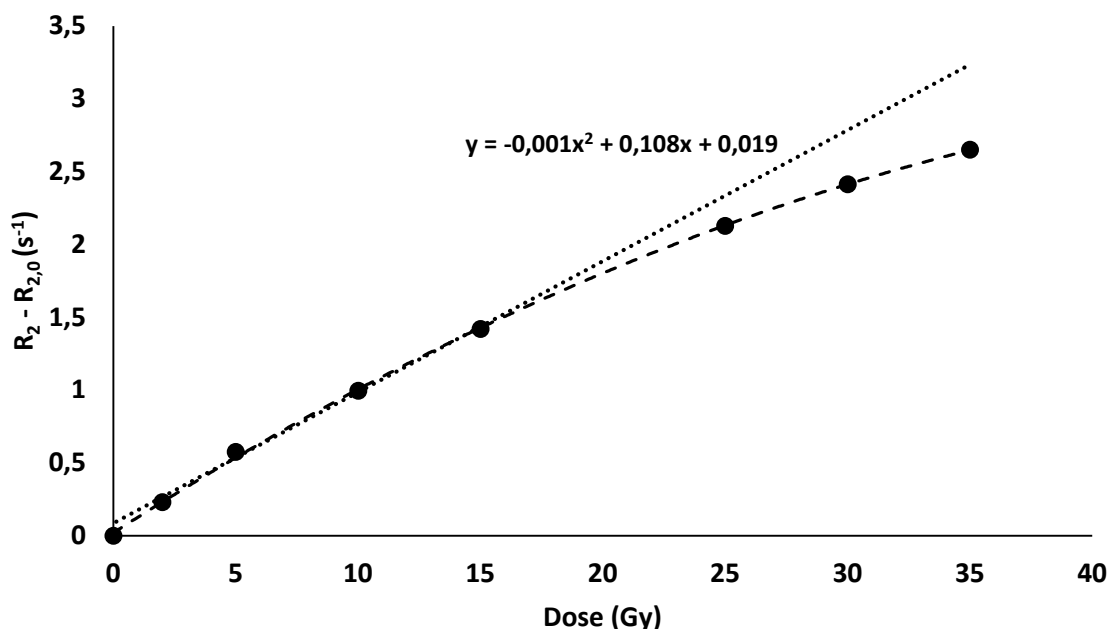


Figure VI-99 : Courbes d’effet-dose du gel EDSOFT pour la calibration du fantôme anthropomorphique de thorax homogène

2.6. Comparaison de la dose mesurée avec la dose calculée obtenue du TPS

Les images IRM du fantôme du thorax irradié à 30 Gy sont analysées pour mesurer la distribution de dose 3D. Le R_2 de chaque ROI rectangulaire est calculé et converti en dose absorbée à l'aide des courbes d'étalonnage. Les courbes d'isodose sont ensuite déterminées à partir de la variation des doses mesurées le long de l'axe des faisceaux de rayonnement autour du volume cible.

Pour comparer la dose mesurée à partir du gel EDSOFT avec celles calculées par le système TPS, des points spécifiques dans l'isodose TPS ont été choisis en suivant les recommandations du rapport TECDOC-1540 de l'agence internationale de l'énergie atomique [15]. Ces points correspondent aux ROIs dont la dose reçue est supérieure à 85 % ou égale à 50 % de la dose absorbée par volume cible ainsi que les ROIs situés hors du champs d'irradiation. De plus, certains points ont également été sélectionnés pour mesurer la dose dans les zones critiques entourant le volume cible. En connaissant les coordonnées cartésiennes des points sélectionnés, il est possible de sélectionner les mêmes points sur les images IRM et de comparer la dose mesurée et celle calculée par TPS.

Une analyse statistique est réalisée en utilisant le test de Mann-Whitney pour comparer la différence entre la dose mesurée et la dose calculée. Cette méthode statistique permet d'estimer si les variables de deux échantillons suivent la même loi de probabilité ce qui revient à se demander si ces échantillons proviennent de la même population.

Nous allons maintenant observer et discuter les résultats obtenus dans le plan transversal, le plan coronal et le plan sagittal.

2.6.1. Plan transversal

Les isodoses calculées par TPS sur le plan transversal sont présentées à la Figure VI-12a. La partie centrale du thorax du BOMAB (zone noire surlignée sur la Figure VI-12a) a été mesurée à l'aide du gel EDSOFT sur le plan transversal et l'isodose obtenue est représentée sur la Figure VI-12b.

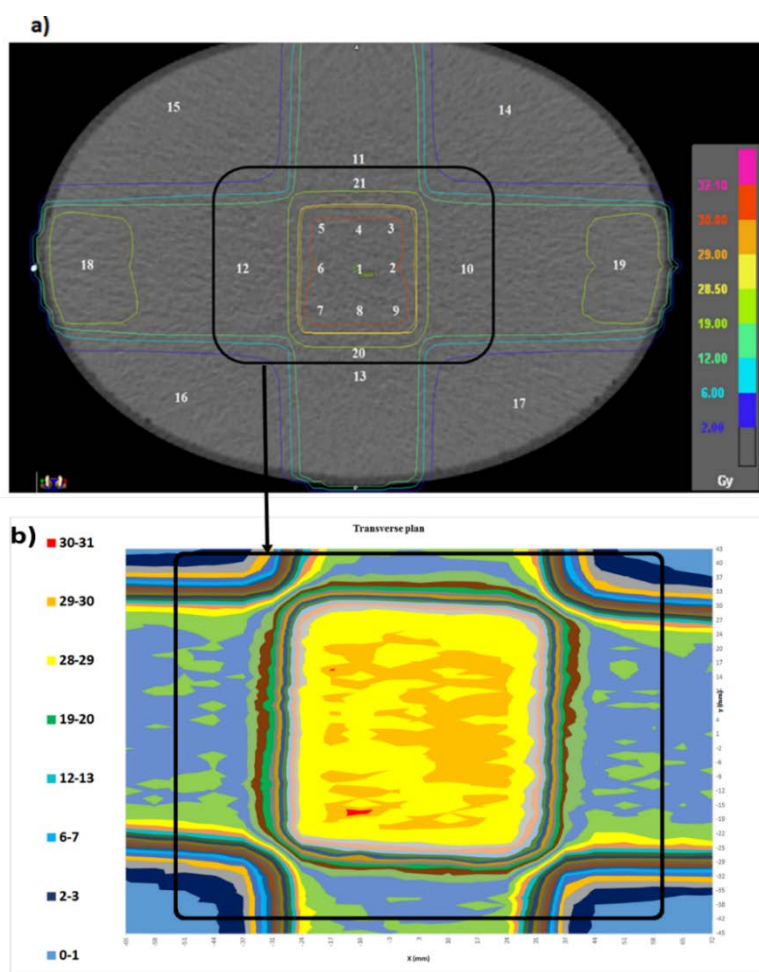


Figure VI-100 : a) Courbe isodose calculée par le système de planification du traitement (TPS)
b) Partie centrale de la courbe isodose mesurée par la dosimétrie sur EDSOFT dans le plan transversal

Sur la Figure VI-12, nous pouvons observer que le volume cible irradié a reçu la dose planifiée (30 Gy) et que la dose diminue en s'éloignant du volume irradié. Dans le plan transversal, 21 points ont été sélectionnés pour comparer la dose mesurée avec le gel EDSOFT à la dose calculée par TPS (illustrés sur la Figure VI-12a). Les doses mesurées et calculées de ces ROIs sont répertoriées dans le Tableau VI-1.

Tableau VI-25 : Doses mesurées (EDSoft) et calculées (TPS) pour 21 points dans le plan transversal

ROIs	Dose mesurée	Dose calculée par TPS	Ecart dose mesurée et TPS (%)
1	28.56	30.10	5.12
2	28.82	30.20	4.56
3	28.61	30.17	5.16
4	29.42	30.09	2.24
5	29.45	30.12	2.23
6	28.17	30.11	6.44
7	29.02	30.24	4.03
8	28.73	30.25	5.03
9	28.78	30.37	5.24
10	15.91	16.54	3.81
11	15.90	16.40	3.05
12	15.75	16.54	4.76
13	15.51	16.41	5.50
14	0.39	0.76	48.88
15	0.70	0.71	1.67
16	0.43	0.61	29.54
17	0.51	0.65	21.17
18	18.57	19.93	6.84
19	18.49	19.71	6.20
20	17.52	17.20	-1.87
21	15.98	16.48	3.04

*SD : Déviation Standard

Selon le rapport 60 de l'ICRU [16], une variation de dose comprise entre -5 % et +7 % est acceptable. Excepté les points correspondant à une faible dose, l'écart entre les doses mesurées et calculées varie entre -1,87 % et 6,84 % avec un écart moyen de 3,55 % ce qui est acceptable selon les conditions de l'ICRU. Ces écarts peuvent être associés à la différence de méthode d'évaluation de la dose. En effet, les doses calculées par TPS sont ponctuelles alors que la dose mesurée à l'aide du gel EDSoft est réalisée en choisissant les ROIs.

Pour les points les plus éloignés des plans d'irradiation, nous pouvons constater que l'écart est plus prononcé. Cet écart important pourrait être lié au seuil de dose du gel EDSoft ainsi qu'au gradient de dose. Nous pouvons donc considérer que le gel EDSoft possède un seuil de détection de 1 Gy.

De plus, le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les doses mesurées et calculées. Pour cela, nous avons calculé la probabilité critique qui est égale à $p = 0,131$. Au seuil de 5 %, il n'y a pas de différence significative entre les doses calculées et mesurées.

2.6.2. Plan coronal

Les isodoses calculées par TPS sur le plan transversal et l'isodose de la partie centrale du thorax du BOMAB mesurée à l'aide du gel EDSoft sur le plan transversal sont représentées sur la Figure VI-13.

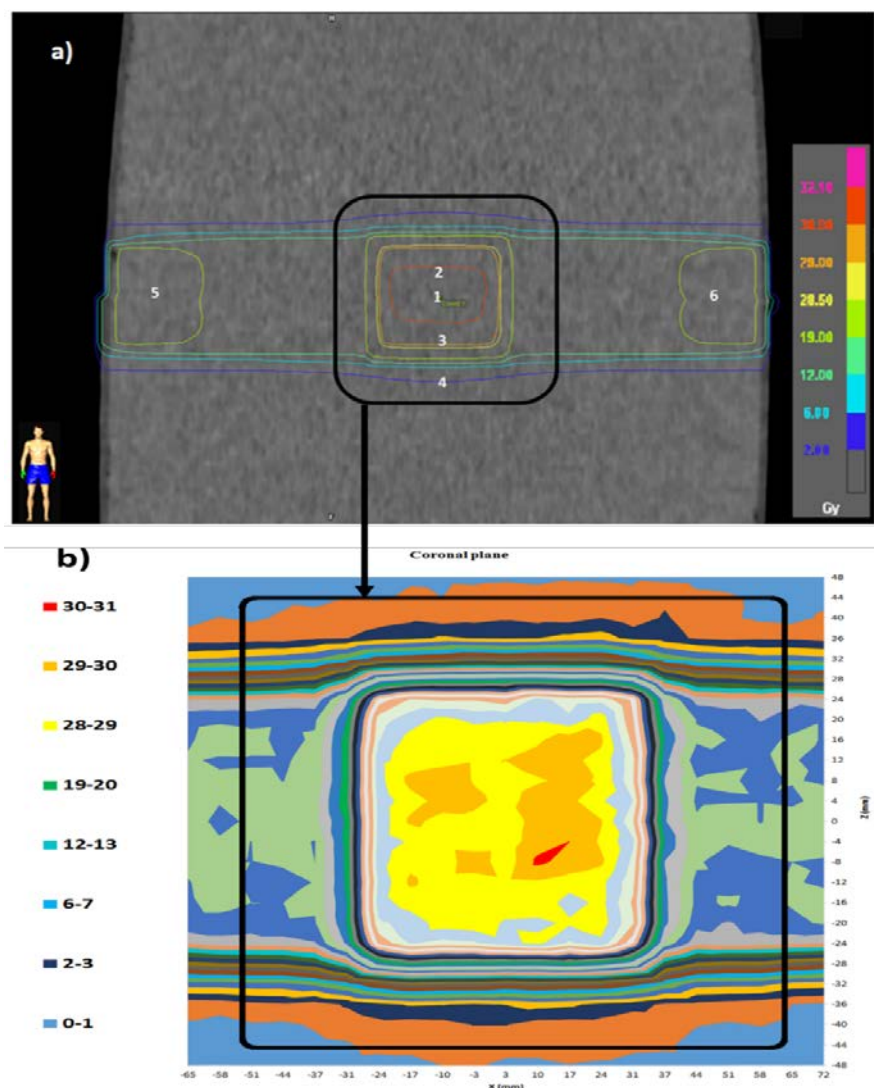


Figure VI-101 : a) Courbe isodose calculée par le système de planification du traitement (TPS)
b) Partie centrale de la courbe isodose mesurée par la dosimétrie sur EDSOFT dans le plan coronal

Sur la Figure VI-13, nous pouvons observer que le volume cible a reçu la dose maximum et que la dose diminue en s'éloignant du volume irradié. Les doses mesurées et calculées de 6 points dans le plan coronal (illustrés sur la Figure VI-13a) sont répertoriées dans le Tableau VI-2.

Comme dans le plan transversal, la déviation est plus prononcée pour les points les plus éloignés des plans d'irradiation. L'écart entre les doses mesurées et calculées varie entre 1,32 % et 5,41 % avec un écart moyen de 3,45 % ce qui est acceptable selon les conditions de l'ICRU.

Tableau VI-26 : Doses mesurées (EDSOFT) et calculées (TPS) pour 6 points dans le plan coronal

ROIs	Dose mesurée	Dose calculée par TPS	Ecart dose mesurée et TPS (%)
1	29.61	30.01	1.32
2	29.19	30.10	3.02
3	28.58	29.31	2.49
4	1.73	1.62	-6.57

5	18.87	19.95	5.41
6	18.93	19.93	5.02

*SD : Déviation Standard

D'après les résultats du test de Mann-Whitney, une probabilité critique de 0,485 est trouvée. Il n'y a donc pas de différence significative entre les doses calculées et mesurées au seuil de 5 %.

2.6.3. Plan sagittal

Les isodoses calculées par TPS sur le plan sagittal et l'isodose de la partie centrale du thorax du BOMAB mesurée à l'aide du gel EDSOFT sur le plan sagittal sont représentées sur la Figure VI-14.

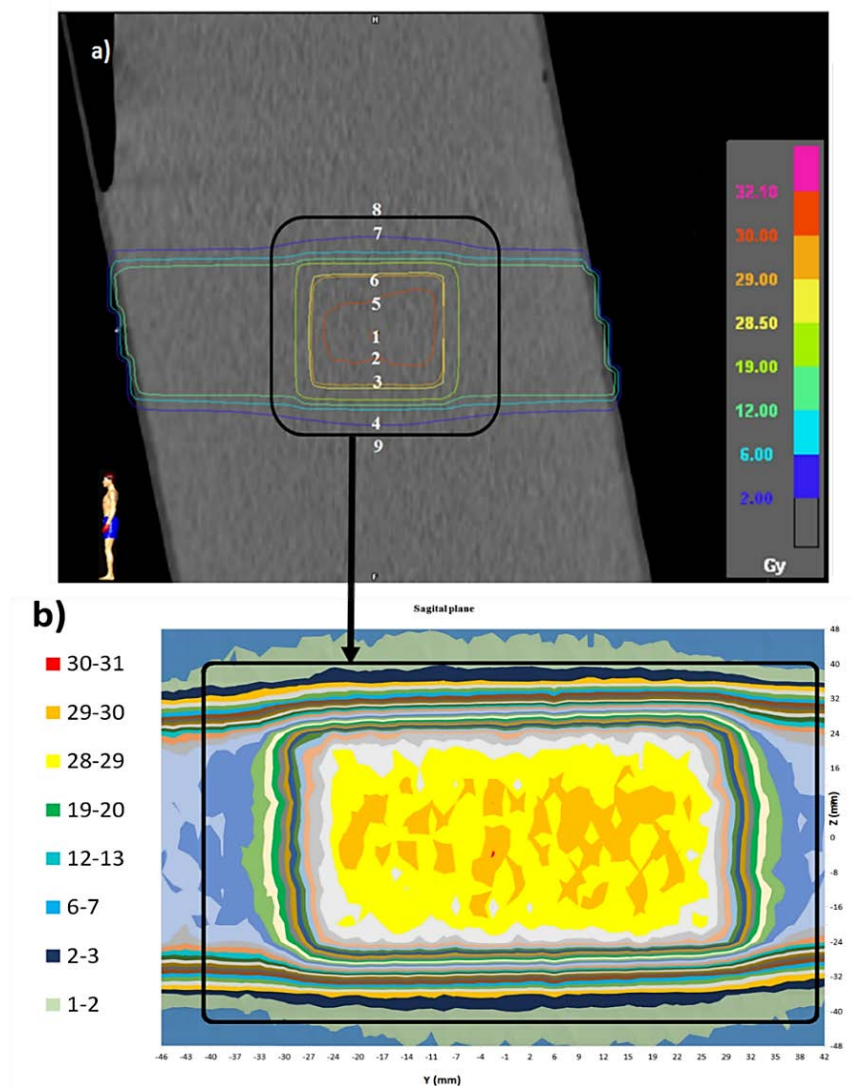


Figure VI-102 : a) Courbe isodose calculée par le système de planification du traitement (TPS)
b) Partie centrale de la courbe isodose mesurée par la dosimétrie sur EDSOFT dans le plan sagittal

Les doses mesurées et calculées de 9 points dans le plan sagittal (illustrés sur la Figure VI-14a) sont répertoriées dans le Tableau VI-3.

Tableau VI-27 : Doses mesurées (EDSoft) et calculées (TPS) pour 9 points dans le plan sagittal

ROIs	Dose mesurée	Dose calculée par TPS	Ecart dose mesurée et TPS (%)
1	29.29	30.07	2.61
2	29.19	29.98	2.63
3	28.55	29.32	2.63
4	1.59	1.62	1.66
5	29.21	30.12	3.02
6	28.01	29.78	5.96
7	1.47	1.97	25.39
8	0.83	1.41	40.98
9	0.70	1.22	42.78

*SD : Déviation Standard

Comme pour les plans transversaux et coronaux, la déviation est plus prononcée pour les points les plus éloignés des plans d'irradiation. L'écart entre les doses mesurées et calculées varie entre 1,66 % et 5,96 % avec un écart moyen de 3,45 % ce qui est acceptable selon les conditions de l'ICRU.

D'après les résultats du test de Mann-Whitney, une probabilité critique de 0,162 est trouvée. Il n'y a donc pas de différence significative entre les doses calculées et mesurées au seuil de 5 %.

Les comparaisons avec la dose calculée par TPS confirment que le fantôme anthropomorphe homogène absorbe les valeurs de dose attendues. En comparant les doses mesurées et calculées dans les trois plans (transversal, coronal et sagittal), les variations de doses sont acceptables selon les conditions de l'ICRU, à l'exception des doses inférieures à 2 Gy. Les résultats du test de Mann-Whitney ($p > 0,05$) confirment qu'il n'y a pas de différence significative entre la dose mesurée et la dose calculée dans les 3 plans contrôlés. Ce premier test étant concluant, nous avons par la suite ajouté des hétérogénéités au fantôme thoracique.

3. Réalisation d'un fantôme anthropomorphe hétérogène

Pour cette étude, nous avons décidé de repartir du thorax du BOMAB mais nous avons diminué ses dimensions pour limiter la quantité de gel à utiliser pendant la première phase des tests. Un fantôme aux dimensions réelles pourra être réalisé quand une version finale sera mise au point. De plus, nous avons placé le pas de vis du bouchon en dehors du volume afin d'obtenir un remplissage complet sans air. Sur la partie supérieure du thorax (Figure VI-15), trois ouvertures ont été réalisées pour permettre de placer des inserts en polyéthylène haute densité (PEHD, $\rho = 0,93 \text{ g/cm}^3$) contenant du gel LEDBone ou EDLung dont les formules sont présentées dans le chapitre IV. A l'intérieur du thorax, aucune paroi au contact des inserts n'a été réalisée pour éviter la présence d'air à l'interface. Le gel EDSOFT sera donc en contact directement avec la paroi des inserts et maintiendra l'ensemble après gélification.

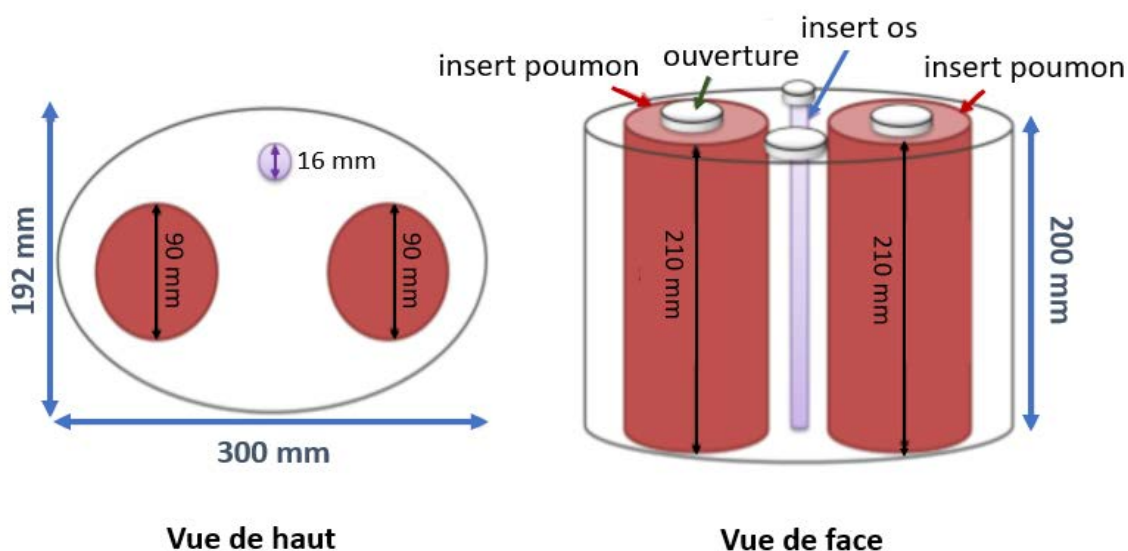


Figure VI-103 : Schéma du fantôme thoracique hétérogène

Ce fantôme thoracique hétérogène, conçu en polyméthacrylate de méthyle (PMMA, $\rho = 1,18 \text{ g/cm}^3$), possède une longueur de 200 mm, un diamètre vertical de 300 mm et un diamètre horizontal de 192 mm pour un volume total de 10 L. Ce fantôme contient deux inserts cylindriques de 90 mm de diamètre et de 210 mm de haut pour un volume de 1,25 L destinés à être rempli par du gel EDLung et un insert cylindrique de 16 mm de diamètre et de 210 mm de haut pour un volume de 40 mL destinés à être rempli par du gel LEDBone. Ces inserts sont plus grands que le thorax pour faciliter leur insertion et leur désinsertion.

3.1. Réalisation du plan de traitement

Dans un premier temps, le fantôme est assemblé en plaçant les deux inserts remplis de gel EDLung et l'insert rempli de gel LEDBone dans leur emplacement respectif. De l'eau est ensuite ajoutée dans l'insert contenant le gel équivalent-os pour remplacer l'air présent au centre de la colonne vertébrale. L'ensemble du thorax est ensuite rempli d'eau et un scanner est réalisé à l'aide d'un CT-scanner LightSpeed RT16 (GE Healthcare, London, UK). Le fantôme est incliné pour faire disparaître les éventuelles bulles d'air résiduelles qui pourraient être présentes sur la zone irradiée. Il est placé sur un matelas à mémoire de forme afin de pouvoir le repositionner avec précision pour l'irradiation.

Le plan de traitement est réalisé à partir des images du CT-scanner et du logiciel de planification TPS iPLAN (BrainLAB, Feldkirchen, Germany). Une cible sphérique de 2 cm de diamètre pour un volume de $4,18 \text{ cm}^3$ a été définie et une dose de 30 Gy est administrée dans le volume cible. Quatre faisceaux de $4 \times 4 \text{ cm}^2$ inclinés à 0° , 90° , 270° et 360° ont été définis pour délivrer une dose de 30 Gy. Les courbes isodoses ont été calculées avec deux algorithmes de calcul de dose : Pencil Beam et Monte Carlo.

3.2. Fabrication des différents éléments du fantôme

La fabrication des différents éléments du fantôme a été réalisée dans deux laboratoires. La fabrication de la colonne vertébrale et des poumons a été réalisée au sein du laboratoire du SIMAD (Toulouse, France) car leurs préparations demandent un matériel présent seulement sur Toulouse. Ces éléments ont ensuite été transportés jusqu'au Centre Jean Perrin (Clermont-Ferrand, France) dans une glacière maintenue à 7 °C par des blocs de glace. La fabrication des tissus mous et l'assemblage du fantôme thoracique ont été réalisés à Clermont-Ferrand.

3.2.1. Fabrication de la colonne vertébrale (Light EasyDosit Bone, LEDBone)

Pour fabriquer la colonne vertébrale de notre fantôme de thorax hétérogène, 150 g de gel EasyDosit est coupé en petits cubes qui sont ensuite placés dans un bêcher de 200 mL et fondus dans un bain-marie à 40 °C. Un flux d'air est placé au-dessus du gel fondu pendant toute la durée de la manipulation.

En parallèle, 205 g de sulfate de calcium est mouillé par une solution composée de 0.25 %_{w/w} de dodécylsulfate de sodium et de 6g de sorbitol dissous dans un mélange liquide contenant 22 g d'eau, 8 g glycérol et 12 g de Solifer. La phase d'empâtage est alors réalisée manuellement pendant 5 min.

Ensuite, 60 g de gel EasyDosit fondu est ajoutée à la pâte et la totalité de la préparation a été mélangée avec un agitateur à hélice pour disperser les charges et homogénéiser la suspension. Cette étape est également réalisée dans un bain-marie à 40 °C pour éviter que le gel prenne pendant la phase d'homogénéisation. A la fin de cette phase, deux gouttes d'antibulle TEGO sont ajoutées à la pâte pour évacuer les bulles d'air.

Le gel LEDBone étant trop visqueux pour être coulé dans un insert de 16 mm de diamètre, le fond de l'insert en PEHD a été retiré pour permettre l'ajout d'une pompe à l'opposé de la tête de l'insert. Le gel LEDBone est aspiré à travers l'insert et environ 3 mm de gel est déposé sur la paroi laissant un vide d'environ 10 mm au centre de l'insert sur toute sa longueur. Ce vide sera comblé avec de l'eau pendant l'irradiation et la lecture IRM. Le fond de l'insert est ensuite replacé et soudé au chloroforme. Le gel est alors stocké à 4 °C.

3.2.2. Fabrication des deux poumons (EasyDosit Lung, EDLung)

Pour fabriquer les poumons de notre fantôme de thorax hétérogène, nous avons dû réaliser la préparation en deux parties (une préparation par poumon). La quantité de gel à émulsionner étant trop importante pour notre agitateur à hélice, nous avons divisé la préparation pour avoir deux volumes finaux de 1,5 L.

Pour cela, 400 g de gel EasyDosit est coupé en petits cubes qui sont ensuite placés dans deux bêchers de 500 mL et fondus dans un bain-marie à 40 °C. Un flux d'air est placé au-dessus du gel fondu pendant toute la durée de la manipulation.

En parallèle, deux solutions sont préparées dans des bêchers de 1,5 L, chacune contenant 1,125 %_{w/w} de SDS dissous dans une solution composée de 45 g d'eau, de 30 g de glycérol, de 21 g de Solifer et de 1,5 %_{w/w} de formaldéhyde. Ce dernier est utilisé en tant qu'agent de réticulation de la gélatine [17]. Le

gel fondu est ensuite ajouté et la préparation entière est émulsionnée avec un agitateur à hélice. Selon le temps d'agitation appliqué, des valeurs de densité comprises entre 500 kg.m^{-3} et 200 kg.m^{-3} sont obtenues. Pour cette étude, une densité de 260 kg.m^{-3} a été définie. Celle-ci est proche de celle d'un poumon dit « inhale » et correspond à celle de l'équivalent-poumon de Griffith [18].

Comme pour le gel LEDBone, le gel EDLung étant trop visqueux pour être coulé à travers l'ouverture que nous avions prévue, le sommet des inserts en PEHD a été retiré pour permettre d'y verser le gel à l'aide d'une spatule. Le sommet des inserts est ensuite remplacé et soudé au chloroforme. Le gel est alors stocké à 4°C .

3.2.3. Gel équivalent-tissus mous (EasyDosit Soft, EDSOFT)

Pour remplir le thorax du BOMAB, neuf blocs EasyDosit de 550 g sont coupés en petits cubes, placés dans quatre béchers de 2 L et dans un bécher de 1 L et fondu dans un bain-marie à 40°C . Puis, 200 g du Solifer et 900 g d'eau distillée sont ajoutés sous agitation dans chaque bécher de 2 L et moitié moins dans le bécher de 1 L. Les mélanges sont ensuite agités à 1000 tr/min jusqu'à ce que la température atteigne 24°C .

En parallèle, le fantôme du thorax hétérogène est assemblé en plaçant les deux inserts remplis de gel EDLung et l'insert rempli de gel LEDBone dans leur emplacement respectif. Le gel EDSOFT contenu dans les quatre béchers de 2 L est ensuite coulé dans le thorax avant d'être stocké au réfrigérateur pendant 14 h. Le fantôme est sorti 6 h avant l'irradiation pour être à la température de la salle.

Le gel EDSOFT contenu dans le dernier bécher de 1 L est coulé dans huit tubes Falcon en polypropylène (PP) de 16 mm de diamètre et 100 mm de hauteur. Ils sont ensuite fermés pour être dans les mêmes conditions expérimentales que le thorax puis refroidis à température ambiante jusqu'à ce que la température atteigne 24°C avant d'être stocké au réfrigérateur. Les tubes sont sortis du réfrigérateur en même temps que le fantôme et ils ont ensuite été marqués par une croix positionnée à 3 cm du fond. Cette marque est utilisée comme repère pour le positionnement des dosimètres dans le faisceau.

Les tubes sont irradiés à différentes doses, comprises entre 0 et 40 Gy et les relation effet/dose sont déterminées à partir de la mesure des vitesses transversales (R_2).

3.3. Irradiations

3.3.1. Irradiation des tubes à essai

Les irradiations ont été effectuées sur un accélérateur Novalis (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) avec un faisceau externe de photons SRS de 6 MV. Chaque tube rempli de gel EDSOFT est irradié séparément dans une cuve d'eau de $40 \times 40 \times 40 \text{ cm}^3$, l'axe longitudinal des tubes étant placé perpendiculairement à l'axe de l'accélérateur. Comme pour le fantôme homogène, la cuve est placée à 100 cm de la tête de l'accélérateur et la taille du champ est de $15 \times 15 \text{ cm}^2$. Les gels ont été irradiés à 10 cm de profondeur à des doses de 5, 10, 20, 30 et 40 Gy avec un débit de dose de 1000

UM/min. Deux tubes à essai ne sont pas irradiés et sont utilisés comme échantillons à blanc et un tube rempli d'eau est utilisé comme référence.

3.3.2. Irradiation du fantôme

L'irradiation du fantôme est effectuée sur un accélérateur Novalis (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) avec un faisceau externe de photons de 6 MV. Le fantôme est placé à 100 cm de la tête de l'accélérateur et la taille du champ est de $4 \times 4 \text{ cm}^2$. Le volume cible au centre du fantôme est irradié à une dose de 30 Gy avec un débit de dose de 1000 UM/min. Quatre faisceaux inclinés à 0° , 90° , 270° et 360° ont été utilisés pour délivrer la dose. L'irradiation du fantôme est présentée schématiquement sur la Figure VI-16.

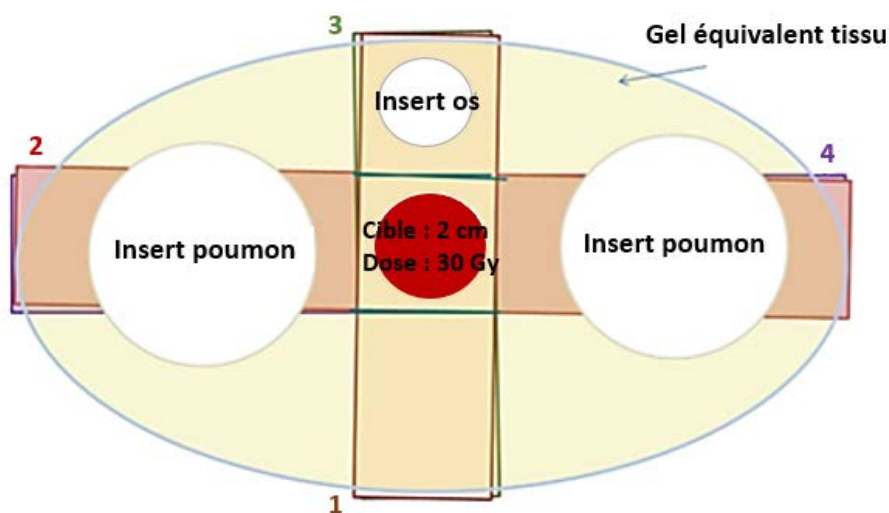


Figure VI-104 : Schéma du fantôme irradié. 1, 2, 3 et 4 correspondent aux quatre faisceaux également espacés ($4 \text{ cm} \times 4 \text{ cm}$) à 0° , 90° , 270° et 360°

3.4. Imagerie par résonance magnétique

Après l'irradiation, les tubes Falcon sont positionnés sur le fantôme hétérogène comme indiqué sur la Figure VI-17 et transférés au scanner IRM. Les acquisitions IRM ont été réalisées sur un scanner IRM Magnetom Vision 1.5 T (Siemens, Erlangen, Allemagne) en utilisant une antenne corps à 25°C .

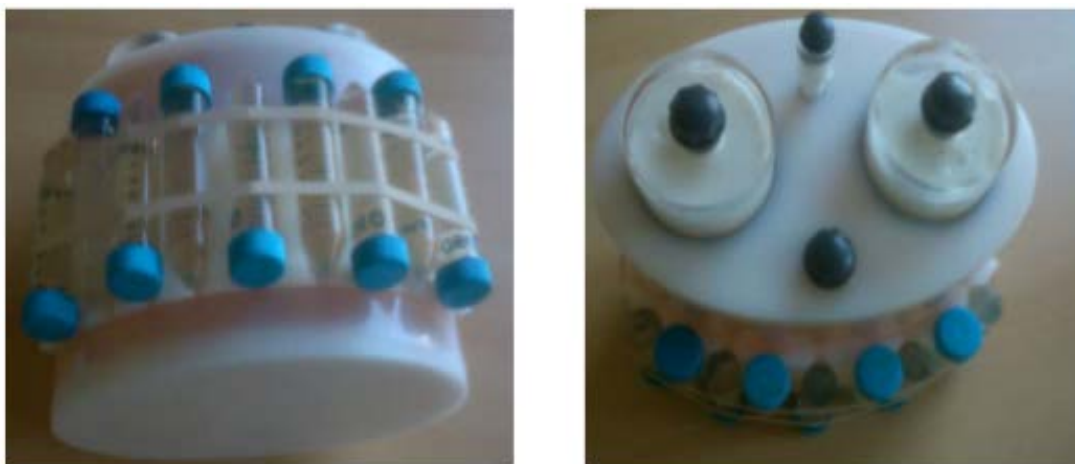


Figure VI-105 : Position des tubes à essai sur le fantôme hétérogène pour la lecture IRM

Une séquence multi-échos pondérée en T_2 est réalisée pour acquérir 7 coupes de 1,5 mm d'épaisseur en utilisant une bande passante du récepteur de 130 kHz, un FOV de $280 \times 280 \text{ mm}^2$, une matrice de 192×192 pixels (donnant une taille de pixel de $1,66 \times 1,66 \text{ mm}^2$) avec 16 temps d'écho de 22,5 ms et un temps de répétition de 2000 ms. Le temps total d'acquisition était de 9 min 24s.

Après l'acquisition, les images DICOM obtenues ont été analysées avec le logiciel ImageJ. Les régions d'intérêt (ROI) sélectionnées pour faire la moyenne du signal, ont été prises manuellement. Dans le cas des éprouvettes, une ROI circulaire de diamètre égal à 96 mm (134 voxels) a été sélectionnée.

Pour le fantôme, des ROI rectangulaires de 5,44 mm de largeur et de 1,57 mm de haut (6 voxels), ont été positionnées manuellement pour les mesures d'isodose. Les ROIs rectangulaires ont été choisies pour mesurer la distribution axiale.

3.5. Courbe d'étalonnage

Afin de déterminer les courbes d'isodose, nous avons tracé la droite de calibration à partir des valeurs de R_2 relevée dans chacune des 9 ROIs circulaires correspondant aux doses comprises entre 0 et 40 Gy obtenues lors de l'irradiation des éprouvettes.

Comme pour le fantôme homogène, nous pouvons remarquer que la relation effet/dose n'est plus linéaire au-delà de 20 Gy et qu'un effet de saturation est observé (Figure VI-18). Comme pour le fantôme homogène, le choix est fait d'utiliser le gel sur la gamme de doses [0 - 40] Gy, en utilisant un fit polynomial d'ordre 2 afin de prendre en compte les effets de saturation. Le gel présente une sensibilité de $0,0959 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-1}$ ce qui est semblable à la valeur obtenue lors des mesures sur le fantôme homogène ($0,108 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-1}$). Cependant le coefficient de saturation est moins important pour ces mesures ($-0,0007 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-2}$) que pour les mesures sur le fantôme homogène ($-0,001 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-2}$) mais semblable à la valeur obtenue lors des mesures de reproductibilité ($-0,0007 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-2}$).

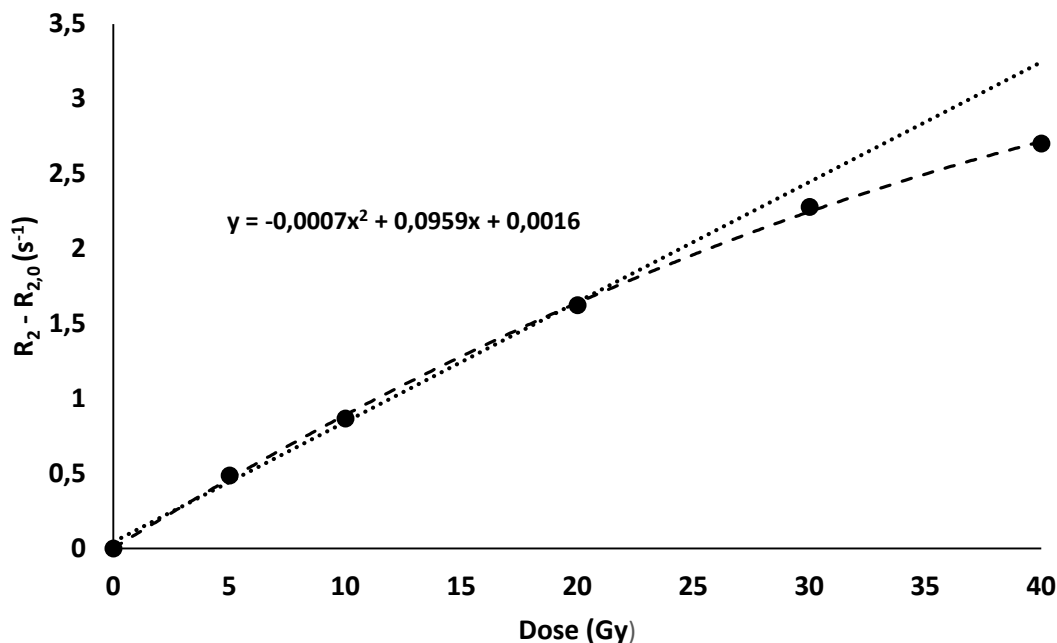


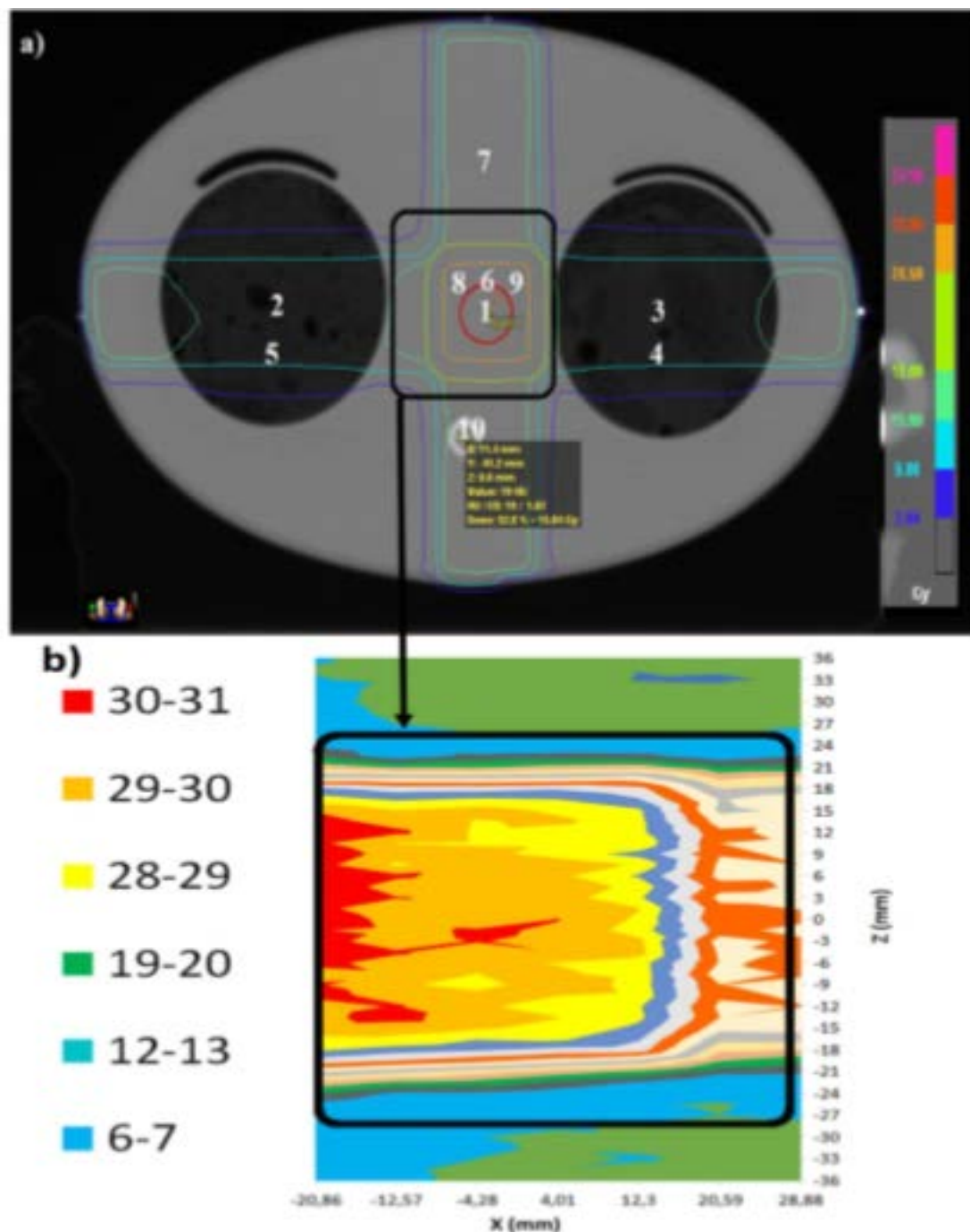
Figure VI-106 : Courbes d'effet-dose du gel EDSOFT pour la calibration du fantôme anthropomorphique de thorax hétérogène

3.6. Comparaison de la dose mesurée avec la dose calculée obtenue à partir de TPS

Les images IRM du fantôme du thorax irradié à 30 Gy sont analysées pour mesurer la distribution de dose en 3 dimensions. Le R_2 de chaque ROI rectangulaire est calculé et converti en dose absorbée à l'aide des courbes d'étalonnage. Les courbes d'isodose sont ensuite déterminées à partir de la variation des doses mesurées le long de l'axe des faisceaux de rayonnement autour du volume cible.

Pour comparer la dose mesurée à partir du gel EDSOFT avec celles calculées par le système TPS, des points spécifiques dans l'isodose TPS ont été choisis en suivant les recommandations du rapport TECDOC-1540 de l'agence internationale de l'énergie atomique [15]. Ces points correspondent aux ROIs dont la dose reçue est supérieure à 85 % ou égale à 50 % de la dose absorbée par volume cible. Deux ROIs sont également placées dans chacun des poumons et un dans la colonne vertébrale. En connaissant les coordonnées cartésiennes des points sélectionnés, il est possible de sélectionner les mêmes points sur les images IRM et de comparer la dose mesurée et celles calculées par TPS.

Les isodoses calculées par TPS sur le plan transversal et l'isodose de la partie centrale du thorax hétérogène mesurée à l'aide du gel EDSOFT sur le plan sagittal sont représentées sur la Figure VI-19.



Dans un premier temps, nous observons sur l'isodose mesurée par dosimétrie par gel que le volume cible irradié a reçu la dose planifiée (30 Gy). Ensuite, les mesures par gel ont été comparées avec les calculs de deux algorithmes de calcul de dose Pencil Beam et Monte Carlo.

Dans un premier temps, nous observons sur l'isodose mesurée par dosimétrie par gel que le volume cible irradié a reçu la dose planifiée (30 Gy). Ensuite, les mesures par gel ont été comparées avec les calculs de deux algorithmes de calcul de dose Pencil Beam et Monte Carlo.

Les doses mesurées et calculées avec ces deux algorithmes, de 10 points dans le plan transversal (illustrés sur la Figure VI-19a) sont répertoriées dans le Tableau VI-4.

Tableau VI-28 : Doses mesurées et calculées pour 10 points sur un plan transversal

ROIs	Dose mesurée	Dose calculée via TPS (Algorithme PB ^{***})	Dose calculée via TPS (Algorithme MC ^{**})	SD* (mesurée/ PB ^{***})	SD* (mesurée/ MC ^{**})
1	30.06	30.07	29.855	0.04	-0.68
2	0.79	15.995	13.75	95.07	94.27
3	1.00	15.85	13.67	93.71	92.70
4	5.00	15.77	12.89	68.29	61.20
5	5.02	15.91	13.23	68.43	62.03
6	28.56	30.15	29.80	5.28	4.17
7	20.42	16.13	16.16	-26.59	-26.35
8	28.13	30.08	29.74	6.49	5.42
9	27.83	30.06	29.71	7.42	6.33
10	36.43	15.87	15.84	-129.53	-129.97

*SD : Déviation Standard

** MC : Algorithme de Monte-Carlo

*** PB : Algorithme de Pencil Beam

Pour les zones contenant seulement du gel EDSOFT, l'écart entre les doses mesurées et calculées avec les algorithmes de Monte Carlo varie entre -0,68 % et 6,33 % avec un écart moyen de 3,81 % ce qui est acceptable selon les conditions de l'ICRU [16]. Cet écart est plus important quand les doses sont calculées avec les algorithmes de Pencil Beam. Dans ce cas, il varie entre 0,04 % et 7,42 % avec un écart moyen de 4,81 % ce qui reste tolérable.

Cependant, un écart important est observé entre les doses mesurées et les doses calculées quand les ROIs sont placés sur les hétérogénéités. Dans le cas du EDLung qui est présent sur les ROIs 2 à 5, la dose mesurée est largement inférieure à la dose attendue. La sensibilité du gel EDLung semble être inférieure à celle du gel EDSOFT et une gamme de calibration devrait également être réalisée pour le gel EDLung. La valeur du signal observée avec le gel EDLung est trop faible pour obtenir un rapport signal-sur-bruit correct avec cette séquence d'acquisition. *Bianchi et al.* [19] ont mis au point une séquence en T₁ avec un temps d'écho ultracourt (256 µs) qui permet d'obtenir une image très nette de poumons dopés au Gadolinium dont le mécanisme de dopage du signal est semblable à celui du fer (voir Chapitre II). La réalisation de cette séquence ou d'une séquence T₁ FLASH sur les gels EDLung pourrait permettre d'observer les gradients de doses dans les équivalents-poumons. Cependant, la concentration en ions ferreux devra être optimisée afin d'obtenir la meilleure sensibilité possible.

De plus, des inhomogénéités dans la mesure de la dose sont observées au sein des deux équivalents poumons. Un écart de 4 Gy est mesuré entre les ROIs 2 et 5 dans le poumon droit et les ROIs 3 et 4 dans le poumon gauche. Nous pouvons voir sur les images du scanner et de l'IRM que les ROIs 2 et 3 contiennent de grosses bulles d'air qui se sont formées lors du coulage du gel dans l'insert. En effet, le gel est en cours de gélification lors du coulage et se solidifie très vite en contact de l'insert froid. En refroidissant, il emprisonne des bulles d'air de tailles plus ou moins grosses en son sein. Ces bulles entraînent une diminution de la quantité d'ions ferriques présents dans ces ROIs et donc une diminution du signal observé. Pour limiter ces bulles, un bloc rectangulaire d'EDLung de taille supérieure aux dimensions de l'insert pourrait être réalisé puis coupé aux dimensions de l'insert et

placé à l'intérieur de celui-ci. Cette méthode est plus difficile à mettre en œuvre mais pourrait permettre de réduire de façon significative la présence de bulles de tailles importantes au sein du gel.

Au contraire, la dose mesurée est largement supérieure à la dose attendue dans le cas du LEDBone (ROI 10). Cette valeur de dose n'est en réalité pas représentative car elle est obtenue en moyennant le signal du gel LEDBone et de l'eau présent en son centre. Dans le gel LEDBone seul, une valeur de R_2 de 22 s^{-1} quasi-identique avant ou après irradiation est mesurée. En moyennant la valeur du signal avec celui de l'eau, la valeur de R_{20} de l'équivalent-os est abaissée et une variation de la valeur de R_2 avant/après irradiation est observée. Cependant la valeur de dose obtenue présente d'importantes incertitudes. *Chung et al.* [20] ont mesuré une valeur de R_2 comprise entre 5 et 28 s^{-1} pour la colonne vertébrale. Cette valeur dépendait de l'âge des patients et du degré plus ou moins important d'ostéoporose dont ils étaient atteints. Tandis que *Kang et al* [21] ont mesuré une valeur de $17,5 \text{ s}^{-1}$ pour l'os du talon quel que soit l'âge du patient.

Nous pouvons remarquer que la valeur de R_{20} qui est mesurée avec le gel LEDBone est proche de celle mesurée dans la colonne vertébrale des patients. Nous pouvons donc penser que les séquences permettant un bon contraste sur les os des patients pourront permettre d'obtenir les mêmes résultats sur notre gel. *Ito et al* [22] ont montré que la valeur du R_1 du tissu mou est semblable à celui de l'os des vertèbres (proche de 2 s^{-1}) en réalisant une séquence d'écho de spin. La réalisation d'une séquence écho de spin pondérée T_1 ou d'une séquence STIR sur les gels LEDBone pourrait permettre d'observer les gradients de doses dans les équivalents-os [23]. Les séquences utilisées en imagerie dynamique avec produit de contraste (DCE) qui sont utilisées dans la découverte de métastases osseuses [24] peuvent également être une bonne alternative. En effet, les ions ferriques formés lors de l'irradiation peuvent remplacer le Gadolinium comme dopant (voir Chapitre II) et donc permettre la mesure de la dose. Cependant, la concentration en ions ferreux devra être optimisée afin d'obtenir la meilleure sensibilité possible et une gamme de calibration devrait également être réalisée pour le gel LEDBone. Pour améliorer le fantôme, l'eau située au centre du gel LEDBone pourra être remplacée par un gel équivalent moelle osseuse. Dans les os, seule la moelle osseuse est généralement considérée comme un organe à risque [25]. Si aucune séquence ne permet d'observer une bonne relation effet/dose pour notre équivalent-os, l'os pourrait simplement être un conteneur fritté à partir d'hydroxyapatite et rempli par un gel équivalent moelle osseuse contenant des ions ferreux. Cependant, ce conteneur devra être verni pour éviter la substitution du calcium de l'hydroxyapatite par les ions ferreux [26].

Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons présenté les résultats de la distribution de dose 3D mesurée dans des fantômes thoraciques anthropomorphiques. Dans un premier temps, nous avons réalisé un premier fantôme anthropomorphique homogène rempli entièrement de gel EDSOFT. En comparant les doses mesurées et calculées dans les trois plans (transversal, coronal et sagittal), nous avons montré que les variations de doses sont acceptables selon les conditions de l'ICRU, à l'exception des doses inférieures à 2 Gy . Ces conclusions ont été confirmées par les résultats du test de Mann-Whitney ($p > 0,05$).

Dans un deuxième temps, nous avons réalisé un fantôme thoracique anthropomorphique possédant des hétérogénéités. Ce fantôme rempli de gel EDSOFT, comprend deux inserts cylindriques de $1,25 \text{ L}$ remplis de gel EDLung et un insert cylindrique contenant du gel LEDBone. En comparant les doses mesurées et calculées dans le plan transversal, nous avons montré que les variations de doses dans les zones contenant le gel EDSOFT sont acceptables selon les conditions de l'ICRU confirmant les résultats

observés dans le fantôme homogène. Cependant les variations de doses observées dans les gels LEDBone et EDLung ne correspondaient pas aux valeurs calculées. Nous avons montré que cette différence pouvait être due à un mauvais choix de la séquence IRM et à une quantité d'ions ferreux inadaptée.

Des travaux plus approfondis seront à effectuer avant de pouvoir réaliser une utilisation clinique de ce fantôme thoracique hétérogène. Dans un premier temps, il faudrait trouver les séquences IRM adéquates (T_1 ou T_2) afin de réaliser des mesures des gels pulmonaires et osseux avec la meilleure sensibilité relaxométrique possible. L'isodose pourrait alors être réalisée à partir de plusieurs images obtenues avec différentes séquences. Pour détecter les ROIs à substituer sur l'image en T_2 dont la séquence a été optimisée pour le gel EDSOFT, les propriétés relaxométriques du gel poumon et osseux pourront être utilisées. En effet, le poumon possède une vitesse de relaxation R_2 bien plus faible que les tissus mous et l'os une vitesse relaxométrique plus importante. Les voxels concernés sur l'isodose en T_2 pourront être remplacés par les voxels d'isodoses obtenus éventuellement par d'autres séquences. Dans un deuxième temps, un équivalent moelle osseuse devra être formulé et caractérisé. Ce gel pourra être placé au centre du gel LEDBone ou être placé dans un conteneur en hydroxyapatite fritté et verni. Enfin, la réponse en doses devra être établie pour chacun des matériaux équivalents tissulaires. Pour cela, la « ceinture » de calibration devra être réalisée pour chacun des équivalents tissulaires.

L'utilisation d'un étalon externe pourrait permettre de diminuer le nombre de tubes de calibration. Une série d'étalons externes pourrait contenir une quantité connue et croissante de Fe^{3+} et serait scellé avec une quantité d'oxygène maîtrisée. Pour pouvoir utiliser ces étalons, des abaques devront être construits.

Pour cela, deux gammes de gel de chacune des familles avec des quantités d'oxygène connues devront être réalisées :

- ✓ une première gamme de gels dit « type » avec une quantité d'oxygène dissous fixe, irradiée à des doses croissantes correspondant aux quantités de Fe^{3+} contenues dans les étalons,
- ✓ une deuxième gamme de gels avec une quantité croissante en oxygène dissous, irradiée aux mêmes doses.

Pour maîtriser la quantité d'oxygène dissous, ces gels peuvent être formulés dans un caisson en surpression dont l'atmosphère contient une proportion d'oxygène maîtrisée. Cette proportion étant plus facile à mesurer que la quantité d'oxygène dissous, celle-ci pourrait servir de référence.

Ces gammes d'échantillons pourront permettre la construction d'un abaque en traçant le rapport de la valeur de $(R_{20} - R_{2(25\text{ Gy})})$ du gel type sur celui de l'étalon en fonction de la dose pour chaque type de gel. Cet abaque s'accompagnerait d'une table contenant des facteurs correcteurs à appliquer à la valeur acquise sur le premier abaque afin d'obtenir une droite de calibration. Ces facteurs seraient obtenus à partir des résultats de la deuxième gamme de gel.

Dans l'absolu, une seule série d'étalons externes, un tube non-irradié et un tube irradié à 25 Gy de chacun des équivalents tissulaires pourrait être suffisant pour réaliser l'isodose.

Bibliographie :

- [1] S. V. P. Andreo, D. T. Burns, K. Hohlfeld, M.S. Huq, T. Kanai, F. Laitano, V. Smyth, *Technical Reports Series No. 398 - Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water*. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency, 2000.
- [2] U. J. Yeo, M. L. Taylor, L. Dunn, T. Kron, R. L. Smith, and R. D. Franich, "A novel methodology for 3D deformable dosimetry," *Med. Phys.*, vol. 39, no. 4, pp. 2203–2213, Apr. 2012.
- [3] J. Jackson, T. Juang, J. Adamovics, and M. Oldham, "An investigation of PRESAGE® 3D dosimetry for IMRT and VMAT radiation therapy treatment verification," *Phys. Med. Biol.*, vol. 60, no. 6, pp. 2217–2230, Mar. 2015.
- [4] Y. De Deene, R. Hill, P. S. Skyt, and J. Booth, "Flexydos3D: A new deformable anthropomorphic 3D dosimeter readout with optical CT scanning," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 573, p. 012025, Jan. 2015.
- [5] S. Cubukcu and H. Yücel, "Characterization of paraffin based breast tissue equivalent phantom using a CdTe detector pulse height analysis," *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.*, vol. 39, no. 4, pp. 877–884, Dec. 2016.
- [6] M. Vautrin, "Planification de traitement en radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron. Développement et validation d'un module de calcul de dose par simulations Monte Carlo," Université de Grenoble, 2011.
- [7] C. Moignier, "Dosimétrie des faisceaux de photons de petites dimensions utilisés en radiothérapie stéréotaxique," Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, 2014.
- [8] S. W. Alderson, L. H. Lanzl, M. Rollins, and J. Spira, "An instrumented phantom system for analog computation of treatment plans.," *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, vol. 87, pp. 185–95, Jan. 1962.
- [9] N. Hara, M. Onoguchi, K. Takenaka, K. Matsubara, H. Ujita, and Y. Kenko, "Assessment of Patient Exposure to X-Radiation from SPECT/CT Scanners," *J. Nucl. Med. Technol.*, vol. 38, no. 3, pp. 138–148, Sep. 2010.
- [10] J. Bento *et al.*, "Monte Carlo simulation of the movement and detection efficiency of a whole-body counting system using a BOMAB phantom," *Radiat. Prot. Dosimetry*, vol. 148, no. 4, pp. 403–413, Mar. 2012.
- [11] D. K. Akar, H. K. Patni, M. Y. Nadar, V. P. Ghare, and D. D. Rao, "Monte Carlo simulation of NaI(TL) detector in a shadow-shield scanning bed whole-body monitor for uniform and axial cavity activity distribution in a BOMAB phantom," *Radiat. Prot. Dosimetry*, vol. 155, no. 3, pp. 292–299, Jul. 2013.
- [12] V. Dedieu *et al.*, "Development of a new tissue equivalent material for 3D chemical dosimetry by MRI and feasibility of e-control service of TPS," *Phys. Medica*, vol. 31, pp. e50–e51, Nov. 2015.
- [13] C. Stien *et al.*, "Characterization of a new tissue-equivalent dosimeter for 3D dose distribution measurements," *Phys. Medica*, vol. 31, p. e52, Nov. 2015.
- [14] J.-M. Bordy *et al.*, "EMRP Project HLT 09--Metrology for radiotherapy using complex radiation fields," in *16th International Congress of Metrology*, 2013, p. 5002.

- [15] International Atomic Energy Agency, *TECDOC-1540 : COMMISSIONING OF RADIOTHERAPY TREATMENT PLANNING SYSTEMS: Testing for Typical External Beam... Treatment Techniques - Report of the Coordinated Research Project (CRP) on Development of Procedures for Quality Assurance of Dosimetry Calcu.* International Atomic Energy Agency, 2008.
- [16] ICRU, *Report 60 : Fundamental quantities and units for ionizing radiation*, vol. 60. Bethesda, Maryland, USA: International Commission on Radiation, 1998.
- [17] P. Davis and B. Tabor, "Kinetic study of the crosslinking of gelatin by formaldehyde and glyoxal," *J. Polym. Sci. Part A Gen. ...*, vol. 1, no. 8409, pp. 799–815, 2003.
- [18] ICRU, *Report 44, Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement*, vol. 22, no. 3. Bethesda, Maryland, USA, 1989.
- [19] A. Bianchi, F. Lux, O. Tillement, and Y. Crémillieux, "Contrast enhanced lung MRI in mice using ultra-short echo time radial imaging and intratracheally administrated Gd-DOTA-based nanoparticles," *Magn. Reson. Med.*, vol. 70, no. 5, pp. 1419–1426, 2013.
- [20] H. Chung, F. W. Wehrli, J. L. Williams, and S. D. Kugelmass, "Relationship between NMR transverse relaxation, trabecular bone architecture, and strength," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 90, no. 21, pp. 10250–10254, 1993.
- [21] C. Kang, M. Paley, R. Ordidge, and R. Speller, "In vivo MRI measurements of bone quality in the calcaneus: a comparison with DXA and ultrasound," *Osteoporos. Int.*, vol. 9, no. 1, pp. 65–74, 1999.
- [22] M. Ito *et al.*, "Bone mineral and other bone components in vertebrae evaluated by QCT and MRI," *Skeletal Radiol.*, vol. 22, no. 2, pp. 109–113, 1993.
- [23] D. Vanel, J. Bittoun, and A. Tardivon, "MRI of bone metastases," *Eur. Radiol.*, vol. 8, no. 8, pp. 1345–1351, 1998.
- [24] F. E. Lecouvet *et al.*, "MRI for response assessment in metastatic bone disease," *Eur. Radiol.*, vol. 23, no. 7, pp. 1986–1997, 2013.
- [25] A. Schernberg and C. Hennequin, "Doses dans les organes à risque en radiothérapie conformationnelle et en radiothérapie en conditions stéréotaxiques: os et moelle osseuse," *Cancer/Radiothérapie*, vol. 21, no. 6–7, pp. 619–625, 2017.
- [26] E. R. Kramer *et al.*, "Synthesis and characterization of iron-substituted hydroxyapatite via a simple ion-exchange procedure," *J. Mater. Sci.*, vol. 48, no. 2, pp. 665–673, 2013.

Conclusion générale

La dosimétrie clinique est basée sur une modélisation, des interactions rayonnements-matière. Celle-ci peut être insuffisante car elle nécessite des approximations sur la composition et la déformation des milieux irradiés. Cette modélisation permet de déterminer les doses de rayonnements absorbés par le patient lors d'un traitement. Compte tenu des degrés de précision exigés (de l'ordre du millimètre), il est indispensable de contrôler ces simulations au moyen d'instruments de mesure.

Afin de bien comprendre ces enjeux, nous avons rappelé, dans le chapitre I, les principales techniques d'irradiation en radiothérapie et le principe de fonctionnement des principaux dosimètres utilisés en radiothérapie. Ces dosimètres, présents actuellement sur le marché, permettent seulement de réaliser une mesure ponctuelle (chambres d'ionisation, diodes, ...) ou bidimensionnelle (films) de la dose. Les méthodes de mesure tridimensionnelle (3D) de la distribution des doses présentent donc un grand intérêt pour les services de radiothérapie. C'est la raison pour laquelle au cours de ces dernières décennies, de nombreux travaux ont porté sur le développement de systèmes de dosimétrie volumique à l'aide de gels radiosensibles. A l'intérieur de ces gels, la dose d'irradiation crée des modifications chimiques qui sont observables au moyen de diverses techniques d'imagerie telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Afin de bien comprendre les mécanismes en jeu, les principes de la dosimétrie par IRM ont été rappelés dans le chapitre II et un aperçu des différents gels radiosensibles utilisables en clinique (polymères et ferreux) a été donné. Pour comparer la réponse aux radiations ionisantes des différents types de gels susceptibles d'être utilisés en dosimétrie par IRM, la notion de sensibilité dosimétrique a notamment été introduite. Nous avons vu que les contraintes d'utilisation et la faible gamme de doses de la relation linéaire effet/dose des gels polymères limitent leur intérêt dans le domaine des applications médicales. A cet égard, l'utilisation des gels ferreux se révèle nettement plus avantageuse sous réserve de pouvoir limiter l'influence de la diffusion des ions ferriques. Les études réalisées au cours de ce travail ont conduit à la mise au point d'une nouvelle gamme de gel ferreux dont nous avons présenté les propriétés dosimétriques et physiques.

Pour réaliser cette étude, dans un premier temps nous avons défini, en concertation avec des physiciens médicaux, dix critères que nos matériaux équivalents-tissus doivent valider, et ainsi être considérés comme un dosimètre correspondant aux besoins. Tout d'abord, ce matériau doit posséder des propriétés radiologiques similaires à celles des tissus biologiques, avoir une réponse linéaire de l'agent radiosensible dans une plage de doses étendue, une relation dose/réponse faiblement dépendante de l'énergie de radiation, une sensibilité reproductible d'un lot à l'autre. De plus, ce radiodosimètre chimique doit être facile à préparer, sans composés toxiques ou dangereux pour l'environnement. Il doit être formulé avec des matériaux ayant une morphologie et des propriétés mécaniques proches des tissus biologiques, contenir suffisamment de dioxygène pour permettre la radiolyse de l'eau et avoir une compacité suffisante afin de limiter l'utilisation de contenant formant une peau externe. Enfin, ce radiodosimètre chimique étant un gel ferreux, les ions Fe (III) doivent être présents sous une forme stable sans déstabiliser la structure du gel et la diffusion de l'agent radiosensible doit être supprimée ou réduite afin d'éviter la perte des informations spatiales.

Nous avons vu dans le chapitre III qu'il faut faire des compromis pour répondre à un maximum de critères. Un matériau facile à préparer a été réalisé à partir de composés biodégradables peu chers généralement trouvés dans le secteur de l'alimentaire. Ce nouveau matériau possède une sensibilité dosimétrique élevée et une linéarité de la relation effet/dose suffisamment étendue pour avoir une réponse fiable pour l'ensemble de la gamme de dose utilisée en radiothérapie. L'utilisation d'un produit bi-composant (gel EasyDosit + solution Solifer) permet d'obtenir une grande stabilité dans le temps avec une utilisation possible sans pertes de propriétés jusqu'à un an après la fabrication de l'EasyDosit. Une concentration de 14%_{w/w} en gélatine et 20%_{w/w} en saccharose a été choisie pour la fabrication de l'EasyDosit, ce qui permet au gel obtenu après dilution d'avoir une diffusion suffisamment faible pour ne pas perdre l'information suite à la mesure. Avec cette composition, le gel formulé est facilement coulable, facilement démoulable. Une gamme de dosimètre équivalent tissus-mous (EDSoft), sein (EDBreast), os (LEDBone) et poumons (EDLung) a pu être réalisée à partir des blocs de gel EasyDosit. Nous avons montré dans le chapitre IV que les gels EDSOFT et EDLung sont des matériaux convenant à la dosimétrie neutronique et photonique mais qui peuvent également être utilisés pour réaliser des dosimétries sous contraintes comme par exemple une mammographie sur l'EDSOFT. Le LEDBone possédant quant à lui des propriétés assez éloignées de l'os, sa formulation sera peut-être à adapter quitte à réduire ses propriétés dosimétriques.

La caractérisation dosimétrique du gel EDSOFT a permis de définir les propriétés du gel et d'en préciser les conditions optimales d'utilisation en milieu radiologique. Nous avons dû adapter la formulation du gel aux matériels disponibles dans le milieu hospitalier. Par conséquent, la fonte du gel EasyDosit a été réalisée sans utilisation d'un flux d'air ce qui diminue la zone de linéarité. Un phénomène de saturation est observé et la réponse du gel suit un fit polynomial d'ordre 2 sur la gamme de dose [0 ; 60] Gy. L'étude de la dose-réponse avec différentes qualités de faisceaux de photons a montré une réponse du gel stable aux hautes énergies. Cependant, la réponse diminue quand les mesures sont réalisées dans des faisceaux d'énergies inférieures à 1 250 keV (⁶⁰Co). Une diminution de 15% pour une même dose est même observée entre les faisceaux de ⁶⁰Co (1250 keV) et les faisceaux de rayons X de basse énergie (7,8 keV). Par ailleurs, ce comportement est similaire à d'autres dosimètres utilisés en radiothérapie comme les fibres scintillantes [1] ou les détecteurs en silicium amorphe [2].

Nous avons également montré que le gel EDSOFT a un coefficient de diffusion proche de ceux trouvés pour le gel d'agarose, même s'il ne contient ni agent complexant ni agent de réticulation. Ce gel facile à manipuler est donc suffisamment stable pour garantir une distribution spatiale précise (de l'ordre du mm) de la dose quelques heures après l'irradiation, sans avoir à tenir compte de la diffusion. C'est donc une bonne solution pour la réalisation de dosimétrie 3D. Ce gel pourrait encore être amélioré en ajoutant un agent complexant non-toxique (couple ferrocyanure/ferricyanure par exemple) et un agent de réticulation naturel comme la Genipin [3].

Au travers de différentes applications, nous avons montré que la dosimétrie avec le gel EDSOFT permet d'obtenir des distributions volumiques de doses à l'intérieur du gel avec une précision comparable (de l'ordre du mm), voir meilleure que celle des dosimètres conventionnels comme c'est le cas pour les chambres d'ionisation ou les films sur les premiers millimètres.

Tout d'abord, dans le chapitre V, nous avons montré que moyennant une certaine configuration lors de l'imagerie et l'irradiation, la dosimétrie par IRM des doses émises par l'Intrabeam peut être réalisée avec le gel EDSOFT. En effet, une dose maximale relativement proche de la dose émise (7% d'écart) est détectée à la surface des gels et il a été constaté que, comme prévu, la dose diminue rapidement dans les premiers millimètres jusqu'à l'absence totale de résidu de dose après 2 cm. C'est la première fois que la dosimétrie par IRM sur des gels ferreux est étudiée pour les faisceaux de

photons de faible énergie émis par l'Intrabeam. Les résultats ont montré que la réponse du gel à la dose suit un fit polynomial d'ordre 2 sur la gamme de dose [0 ; 50] Gy avec une sensibilité du gel de $0,0451 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-1}$. Celle-ci est 30% plus faible que celle à haute énergie. Avec ce gel, nous avons pu cartographier la distribution de dose en 2 dimensions (également réalisable en 3D) et réaliser un rendement en profondeur (PDD) de la dose émise par un faisceau de photons à basse énergie. Contrairement à la chambre d'ionisation ou au film, le gel EDSOFT a permis des mesures de dose dans les deux premiers millimètres. Pour compléter cette étude, il faudrait mesurer la distribution de la dose produite par les autres applicateurs d'Intrabeam (plats, aiguilles et sphériques) et par les applicateurs de surface possédant un autre diamètre.

Enfin, nous avons vu dans le dernier chapitre que le marché des fantômes anthropomorphes ne propose actuellement que des fantômes pouvant accueillir quelques capteurs à des emplacements prédéterminés. Le développement de fantômes anthropomorphiques composés de gels dosimétriques équivalents tissus est une avancée majeure dans la vérification des prédictions des systèmes de planification du traitement (TPS). Dans un premier temps, un premier fantôme anthropomorphe homogène rempli entièrement de gel EDSOFT a été réalisé. Nous avons montré que les variations de doses sont acceptables à l'exception des doses inférieures à 2 Gy (selon les conditions de l'ICRU) en comparant les doses mesurées et calculées dans les trois plans (transversal, coronal et sagittal). Ces conclusions ont été confirmées par les résultats du test de Mann-Whitney ($p > 0,05$). Dans un deuxième temps, un fantôme thoracique anthropomorphe avec des hétérogénéités a été fabriqué. Ce fantôme rempli de gels EDSOFT, comprenait deux inserts cylindriques remplis de gel EDLUNG et un insert cylindrique contenant du gel LEDBONE. En comparant les doses mesurées et calculées dans le plan transversal, nous avons montré que les variations de doses dans les zones contenant le gel EDSOFT sont acceptables confirmant ainsi les résultats observés dans le fantôme homogène. Cependant les variations de doses observées dans les gels LEDBONE et EDLUNG ne correspondaient pas aux valeurs calculées. Nous avons montré que cette différence pouvait être due à un mauvais choix de la séquence IRM et à une quantité d'ions ferreux inadaptée.

Des travaux plus approfondis seraient à effectuer avant de pouvoir réaliser une utilisation clinique de ce fantôme thoracique hétérogène. Dans un premier temps, il faudrait trouver les séquences IRM adéquates (T_1 ou T_2) afin de réaliser des mesures des gels pulmonaires et osseux avec la meilleure sensibilité relaxométrique possible. L'isodose pourrait alors être réalisée à partir de plusieurs images obtenues avec différentes séquences. Dans un deuxième temps, un équivalent moelle osseuse devra être formulé et caractérisé. Ce gel pourra être placé au centre du gel LEDBONE ou être placé dans un conteneur en hydroxyapatite fritté et verni. Enfin, une courbe de calibration devra être établie pour chacun des matériaux équivalents tissulaires. Pour diminuer le nombre de tubes, une série d'étalons externes et un tube non-irradié de chacun des équivalents tissulaires pourraient suffire pour réaliser l'isodose.

De manière plus générale, nous avons vu que la sensibilité du gel EDSOFT pouvait varier en fonction de la vitesse de refroidissement, de la capacité à être bullé ou bien ventilé pendant la préparation. Une solution à ce problème pourrait être de louer ou de fournir le matériel en même temps que le gel aux hôpitaux pour leur permettre de réaliser les manipulations en surpression et ainsi limiter la perte d'oxygène dissous pendant la chauffe et favoriser l'intégration d'oxygène lors du refroidissement.

De plus, la présence d'ions ferriques qui s'oxydent facilement, nous oblige à placer le gel en milieu acide ce qui diminue les propriétés mécaniques et la durée d'utilisation du gel. Les gels EasyDOSIT sont

très intéressants car ils sont faciles à utiliser (température de fonte d'environ 40°C), bon marché, non toxiques et ils peuvent être à la base de la formulation d'un grand nombre d'équivalent tissulaire. Il serait cependant intéressant de trouver un substitut au fer afin de travailler au pH de la gélatine et de disposer ainsi d'une plus grande stabilité dans le temps permettant une vente directe du produit fini. Cela permettrait d'éviter la manipulation des gels par de tierces personnes limitant d'éventuels écarts de sensibilité d'un fantôme à l'autre dus aux conditions de préparation.

Une première approche serait d'utiliser des complexes de Fer(III) qui soient à la fois paramagnétiques et stables au pH de la gélatine tels que les complexes de ferricyanure de potassium. Le potentiel standard du couple $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}/[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ (0.36V) étant plus faible que celui du couple $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ (0.77V), les ions ferrocyanure diamagnétiques pourront être oxydés par l'ensemble des radicaux superoxydes et hydroxydes formés lors de l'irradiation en ions ferricyanure paramagnétiques. Ces deux complexes sont très stables et insensibles au pH [4]. Il est à noter que les ions ferrocyanate s'altèrent lentement à la lumière avec libération d'alcalinité, il sera donc important de garder ces fantômes à l'abri de la lumière pendant toute la période de stockage.

Une autre solution serait d'utiliser un autre ion métallique paramagnétique comme les ions manganoux. Le potentiel standard du couple $\text{Mn}^{3+}/\text{Mn}^{2+}$ (1,54V) étant plus élevé que celui du couple $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ (0.77V), les ions manganoux seront oxydés essentiellement par les radicaux hydroxydes et les radicaux alkoxyles (RO^\bullet) formés lors de l'irradiation [5]. Les ions manganoux fortement paramagnétiques seront donc oxydés en ions manganiques plus faiblement paramagnétiques. La valeur du taux de relaxation transversale du gel non-irradié R_{20} sera plus élevé (10s^{-1}) que celui des gels ferreux (2s^{-1}) et contrairement aux gels ferreux, la valeur du taux de relaxation transversale du gel irradié R_2 diminuera proportionnellement avec la dose. Cette solution pourrait permettre de diminuer les incertitudes pour les faibles doses inférieures à 2 Gy.

Bibliographie

- [1] D. E. Hyer, R. F. Fisher, and D. E. Hintenlang, "Characterization of a water-equivalent fiber-optic coupled dosimeter for use in diagnostic radiology," *Med. Phys.*, vol. 36, no. 5, pp. 1711–1716, Apr. 2009.
- [2] J.-N. Badel, "Contrôle dosimétrique des traitements de radiothérapie par simulation Monte Carlo de l'image de dose portale transmise," L'Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, 2009.
- [3] P. Davis and B. Tabor, "Kinetic study of the crosslinking of gelatin by formaldehyde and glyoxal," *J. Polym. Sci. Part A Gen. ...*, vol. 1, no. 8409, pp. 799–815, 2003.
- [4] M. Coste, "Traitement d'effluents industriels contenant des traces de cyanure résiduel," Châtenay-Malabry, Ecole centrale de Paris, 1995.
- [5] D. Jacques, B. Jean-Louis, and B.-R. Dominique, *Radicaux libres et stress oxydant: Aspects biologiques et pathologiques (broché)*. Lavoisier, 2007.

Liste des publications

- **J. COULAUD**, V. BRUMAS, M. FIALLO, P. SHARROCK, E. GONNEAU, F. COURBON et O. CASELLES
Tissue-inspired phantoms : a new range of equivalent tissue simulating breast, cortical bone and lung tissue.
Biomed Phys Eng Express. 2018; 4: 035017.
<https://doi.org/10.1088/2057-1976/aaac68>

- **J. COULAUD**, V. BRUMAS, P. SHARROCK et M. FIALLO
3D optical detection in radiodosimetry : EasyDosit hydrogel characterization.
Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc. 2019; 220: 117124.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.05.029>

- J. COULAUD**, C. STIEN, E. GONNEAU, M. FIALLO, V. BRUMAS et P. SHARROCK
A new spectroscopic method for measuring ferric diffusion coefficient in gelatin-based dosimeter gels.
Biomed Phys Eng Express. 2019; 5: 065028.
<https://doi.org/10.1088/2057-1976/ab50ce>

- Y. BEN AHMED, **J. COULAUD**, S. KEN et L. PARENT
Determination of paramagnetic ferrous gel sensitivity in low energy x-ray beam produced by a miniature accelerator.
PLOS ONE 2020 ; 15(5): e0232315.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232315>

Tissue-inspired phantoms: A new range of equivalent tissue simulating breast, bone cortical and lung tissue

Journal : Biomedical Physics & Engineering Express

Authors : J. COULAUD, V. BRUMAS, M. FIALLO, P. SHARROCK, E. GONNEAU, F. COURBON et O. CASELLES

Abstract:

A new range of equivalent tissue materials has been formulated starting from proprietary gelatin-based gels. Depending on the formulation and the experimental conditions these materials have radiological proprieties close to breast tissue, cortical bone or lung tissue with respect to photon, electron, and neutron interactions and they have also morphology and mechanical properties close to the biological specimen. These new equivalent-tissues materials contain paramagnetic elements and should be used for dosimetry by MRI. This paper describes the preparation and the physical properties of these tissue-inspired formulations.

Keywords : dosimetry, hydrogel, equivalent tissue, lung, bone, breast, MRI

3D optical detection in radiodosimetry: EasyDosit hydrogel characterization

Journal : Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy

Authors : J. COULAUD, V. BRUMAS, P. SHARROCK et M. FIALLO

Abstract:

In this study the spectrophotometric behaviour of gelatin-based hydrogels, in the presence and absence of dyes, was studied. The aim was to formulate equivalent-tissue phantoms to be used as 3D-dosimeter, suitable for Optical Computed Tomography (OCT). The hydrogels show good transparency and good stability of baseline optical density and, in the presence of dye, the response of optical density as a function of concentration was higher than in aqueous solution. The hydrogels were formulated in order to reduce the diffusion of the image of the irradiated field over time and to have stable phantoms as a function of time. To this purpose, the diffusion coefficients of two dyes, Bromophenol Blue (BPB) and Bromocresol Green (BCG), were determined as a function of the hydrogel chemical composition. As comparison, in some experiments Xylenol Orange (XO) was used. In particular, the presence of sucrose, as thickener, can reduce to almost half BPB mobility. In conclusion, it was shown that optical properties and controlled dye diffusion in gelatin-based hydrogels could allow to use them as 3D-dosimeter for optical detection

Keywords : Dosimetry, dyes, gelatin, hydrogel, phantom, sucrose

A new spectroscopic method for measuring ferric diffusion coefficient in gelatin-based dosimeter gels

Journal : Biomedical Physics & Engineering Express

Authors : J. COULAUD, C. STIEN, E. GONNEAU, M. FIALLO, V. BRUMAS et P. SHARROCK

Abstract:

A new absorption spectroscopy method which enables rapid measurement of the diffusion coefficient of Fe^{3+} in gelatin gel used in dosimetry was investigated. The physical approach, the preparation and the experimental application of this new method were tested on the EasyDosit dosimetry gel and the results were validated by MRI measurement. The diffusion coefficients measured on this gel were then compared with those of the other gels presented in the literature. This gel, which is considered stable, has a small post-irradiation ion diffusion, despite the absence of a complexing or crosslinking agent. The diffusion coefficients of a range of dosimetry gels containing different proportions of gelatin were also measured and the results show diffusion coefficients D from $3.21 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ to $2.41 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$.

Keywords : dosimetry, MRI, diffusion coefficient, hydrogel, spectroscopic method

Determination of paramagnetic ferrous gel sensitivity in low energy x-ray beam produced by a miniature accelerator

Journal : Plos One

Authors : Y. BEN AHMED, J. COULAUD, S. KEN et L. PARENT

Abstract:

The INTRABEAM Carl Zeiss Surgical system (Oberkochen, Germany) is a miniature accelerator producing low energy photons (50 keV maximum). The published dosimetric characterization of the INTRABEAM was based on detectors (radiochromic films or ionization chambers) not allowing measuring the absorbed dose in the first millimeters of the irradiated medium, where the dose is actually prescribed. This study aims at determining with Magnetic Resonance Imaging (MRI) the sensitivity of a paramagnetic gel in order to measure the dose deposit produced with the INTRABEAM from 0 to 20 mm. Although spherical applicators are mostly used with the INTRABEAM system for breast applications, this study focuses on surface applicators that are of interest for cutaneous carcinomas. The irradiations at 12 different dose levels (between 2 Gy and 50 Gy at the gel surface) were performed with the INTRABEAM and a 4 cm surface applicator. The gel used in this study is a new « sensitive » material. In order to compare gel sensitivity at low energy with high energy, gels were irradiated by an 18 MV photon beam produced by a Varian Clinac 2100 CD. T_2 weighted multi echo MRI sequences were performed with 16 echo times. The T_2 signal versus echo times was fitted with a mono-exponential function with 95% confidence interval. The calibration curve determined at low energy is a linear function ($R^2 = 0.9893$) with a sensitivity of $0.0381 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-1}$, a similar linear function was obtained at high energy ($0.0372 \text{ s}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-1}$ with $R^2 = 0.9662$). The calibration curve at low energy was used to draw isodose maps from the MR images. The PDD (Percent Depth Dose) determined in the gel is within 5%-1mm of the ionization chamber PDD except for one point. The dosimetric sensitivity of this new paramagnetic ferrous gel was determined with MRI measurements. It allowed measuring the dose distribution specifically in the first millimeters for an irradiation with the INTRABEAM miniature accelerator equipped with a surface applicator.

Keywords : MRI, Photons, Vegetable oils, Ionization, Polymers, Gelatin, Soft tissues, Polymerization

Radiotherapy treatments securing: physical validation of treatment planning system by anthropomorphic dosimetric phantoms

Author : Jérémy COULAUD

Abstract:

The new radiotherapy treatments, such as stereotactic radiosurgery, Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) or Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), require to precisely irradiate the living tissues and to know the effective delivered dose. A computer-based method par TPS (Treatment Planning System), is normally used to define the radiation therapy treatment plan, but it requires specific 3D information.

The conventional detectors, such as ionizing chamber, thermoluminescent detectors or films, allow to 1D or 2D measurements whereas, with a chemical dosimeter, it is possible to obtain a 3D dosimetry which allows to control the treatment plan for the patient, independently on the radiation type or on the radiation flux.

A chemical gel which presents physico-chemical properties as well as texture morphology proximal to those of biological living tissues, is important in order to control the adsorbed doses in organ-at-risk.

In this research two different strategies have been followed, firstly the formulation of new gels, equivalent tissue for breast (adipose tissue) lung and bone has been checked depending their interaction with photons, electrons and neutrons; then their use with low energy photon flow has been verified.

The dosimetric characteristics, that have been studied, follow the recommendations of ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) and show a good agreement between these gels and the biological tissues as recommended by NIST (National Institute of Standards and Technology).

Physico-chemical studied have been performed in order to characterize the equivalent tissue gels, such as viscosity, diffusion, mechanical properties, oxygen concentration, gel and cooling time, and the absorbed doses in the conditions of radiation therapy treatment.

We have been interested also in validating the equivalent breast gel for low energy photon flow as in the case of Intraoperative radiation therapy using IntraBeam.

The final goal was to prepare an anthropomorphic phantom to use in planning the radiation treatment; actually, this first prototype allows to determine the effective delivered dose only near the equivalent lung and bone; some modifications in the IMRT sequences as well as in the formulation of the equivalent tissues have been planned to improve the phantom.

Keywords : Radiotherapy, Phantom, Isodoses, Dosimeter, Biological tissue equivalent

Sécurisation des traitements radiothérapeutiques du cancer : validation physique des plans théoriques de radiothérapie par des fantômes dosimétriques anthropomorphes

Auteur : Jérémy COULAUD

Directeurs de thèse : Marina FIALLO et Olivier CASELLES

Lieu et date de soutenance : IUT Paul Sabatier (site Ponsan), Salle Pierre Combes, 10 Juillet 2020

Résumé :

Les nouvelles modalités de traitement en radiothérapie comme les irradiations en conditions stéréotaxiques et à modulation d'intensité (IRMT / VMAT) nécessitent des irradiations très précises avec une augmentation de la dose au niveau des volumes cibles mais également de diminuer et de contrôler la dose aux niveaux des organes à risques. Ce calcul, habituellement réalisé par les TPS, exige des outils 3D précis et rapides.

Les détecteurs conventionnels (chambre d'ionisation, détecteurs thermoluminescents, films, ...) ne permettent que des mesures en 1D ou 2D. Il est nécessaire de développer une technique de dosimétrie 3D précise et rapide avec une résolution élevée en dose et spatiale.

La dosimétrie chimique 3D répond à ces critères. Elle permet le contrôle qualité global du plan de traitement dans les conditions d'irradiation du patient quels que soit le rayonnement et le débit de dose utilisés. La création de gel chimique correspondant aux différents organes est donc un défi important pour le contrôle de la dose dans les organes à risques.

Dans cette thèse, deux études ont été menées en parallèle : la formulation de nouveau gel équivalent sein (tissus adipeux), poumon et os en termes d'interaction avec les photons, les protons et les neutrons ainsi que le contrôle de leurs propriétés physico-chimique et la validation de leurs utilisations pour les photons de faibles énergies.

Plusieurs caractéristiques dosimétriques ont été étudiées selon les recommandations du groupe de travail de l'ICRU (Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements). Les résultats obtenus montrent une bonne concordance entre nos gels et les tissus pris comme référence et recommandés par le NIST.

Une étude des propriétés physico-chimiques détaillée de ces gels équivalents tissulaires a été réalisée : diffusion, propriétés mécaniques, viscosité, des mesures d'oxygène dissous, des mesures de temps de gel et de temps de refroidissement ainsi que des mesures des doses absorbées en conditions de traitements de radiothérapie.

Nous nous sommes intéressés aussi à la validation de notre gel équivalent sein concernant le dépôt de dose de photons de basse énergie (50 keV) par Intrabeam utilisé en radiothérapie peropératoire (IORT).

L'objectif final était de réaliser un premier fantôme anthropomorphe qui pourra être un outil fiable et utilisé en clinique pour aider les planifications de traitements de radiothérapie. Ce prototype de torse permet pour l'instant de connaître la dose au voisinage des poumons et de l'os.

Mots clés : Radiothérapie, Fantôme, Isodoses, Dosimètre, Equivalent-tissus biologique

Discipline : Radiophysique et Imagerie Médicales (GEET)

Unité de recherche : Institut universitaire du cancer de Toulouse / Laboratoire SIMAD (LU 50), Bât. 3R1, Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, 31062 Toulouse, Cedex 9